

Screening von COPD-Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Therese Nowak

geboren am 13.10.1987 in Weimar

Gutachter

1.
2.
3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

AAT	Alpha-1-Antitrypsin
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ATS	American Thoracic Society
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ERS	European Respiratory Society
EVC	expiratorische Vitalkapazität
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität
FEVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
FRC	funktionelle Residualkapazität
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IEF	isoelektrische Fokussierung
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mRNA	messenger Ribonukleinsäure

n	Patientenanzahl
Nr.	Nummer
pa	posterior-anterior
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität
Pi	Proteinaseinhibitor
Py	Packungsjahre
R _{aw}	Atemwegswiderstand (Resistance)
ROS	reaktive Sauerstoffmetabolite
RV	Residualvolumen
s	Sekunde
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TLC	totale Lungenkapazität
T _{LCO}	Transferfaktor
V _A	ventilierte Gasmenge
VC	Vitalkapazität
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
μM	Mikromolar

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
1 Einleitung	9
1.1 Definition, Ursachen, Pathophysiologie und klinische Symptomatik der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	9
1.2 Diagnostik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	14
1.3 Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	15
1.4 Prävention der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	20
1.5 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	21
1.5.1 Klinische Symptomatik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels	24
1.5.2 Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels	25
1.5.3 Therapie des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels	27
2 Ziele der Arbeit	30
3 Patienten und Methoden	31
3.1 Patientenerfassung	31
3.2 Charakterisierung der Patienten und Methoden	32
3.2.1 Anamnese	32
3.2.2 Körperliche Untersuchung	32
3.2.3 Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse	33
3.2.4 Bildgebung und Echokardiographie	39
3.2.5 Diagnosen und Therapie	40
3.2.6 Laborwerte	41
3.3 Statistische Auswertung	42
4 Ergebnisse	43
4.1 Symptome und klinische Präsentation der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	43
4.2 Häufigkeit der verschiedenen Schweregrade der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	47
4.3 Auswertung von Bildgebung und Echokardiographie	51

4.4	Medikation	53
4.5	Komorbidität der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	55
4.6	Häufigkeit des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels unter den Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	56
4.7	Beziehung der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration zum C-reaktiven Protein	62
4.8	Beziehung zwischen der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration und anderen Parametern	64
5	Diskussion	65
5.1	Optimierung der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Bezug auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	65
5.2	Klinische Relevanz der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	74
5.3	Bedeutung der systemischen Entzündungsreaktion für die Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels	78
5.4	Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Zigarettenrauchen, COPD und Lungenkrebsrisiko	79
5.5	Limitationen der vorliegenden Untersuchung	80
5.6	Ausblick	81
6	Schlussfolgerungen	82
7	Literaturverzeichnis	84
8	Anhang	95
8.1	Untersuchungsbogen für das Screening von COPD-Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	95
8.2	Danksagung	101
8.3	Lebenslauf von Therese Nowak	102
8.4	Zur Veröffentlichung eingereichter Artikel	103
8.5	Ehrenwörtliche Erklärung	104

Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Erkrankung mit rasant ansteigender Prävalenz und steht derzeit auf Platz vier der weltweiten Todesursachenstatistik. Der chronische inhalative Tabakkonsum ist der häufigste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD. Eine seltenere Ursache der COPD ist der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Auf der Grundlage epidemiologischer Berechnungen wird die Häufigkeit von Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen in der deutschen Gesamtbevölkerung auf 6,1 % geschätzt. Alpha-1-Antitrypsin (AAT) hat einen protektiven Einfluss auf das Lungengewebe, indem es die destruktive Wirkung von Proteasen durch deren Inaktivierung reduziert.

Die vorliegende Arbeit umfasst ein Screening von COPD-Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Ziel der Untersuchungen war es herauszufinden, wie viele der COPD-Patienten, die sich im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena vorstellten, bisher nicht diagnostizierte AAT-Mutationen aufweisen und welcher AAT-Phänotyp bei diesen Patienten vorliegt. Durch die parallele Erfassung von AAT und C-reaktivem Protein (CrP) sollte weiterhin analysiert werden, ob das Akute-Phase-Protein AAT im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion parallel zum CrP ansteigt und somit ein AAT-Mangel verschleiert werden könnte.

In die Untersuchung wurden 105 COPD-Patienten, die sich im Zeitraum von Juli 2009 bis Februar 2010 im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie des Klinikums der FSU Jena vorstellten, eingeschlossen. Darunter waren 80 Männer und 25 Frauen. Das mediane Patientenalter betrug 68 Jahre (Spannweite: 37-89 Jahre).

Das normale Allel des Alpha-1-Antitrypsins ist das M-Allel. Häufige Mutationen sind das Z- und das S-Allel. Im Rahmen der Screening-Untersuchung erfolgte bei allen 105 Patienten die Bestimmung des AAT-Serumspiegels. Lag dieser über 2 g/l, so erfolgte unter der Annahme einer MM-Gensequenz des Proteinaseinhibitors AAT (PiMM) keine weitere Diagnostik. Bei den 84 Patienten mit AAT-Serumspiegeln unter 2 g/l schloss sich die genetische Diagnostik mittels AlphaKit[®] an. Als Resultat dieser Untersuchungen konnten zehn Patienten mit bisher völlig unbekannten AAT-Mutationen identifiziert werden. Bei einem weiteren Patienten konnte der anamnestische Verdacht auf eine entsprechende AAT-Mutation bestätigt werden (PiMZ). Folgende Phänotypen mit AAT-Mutationen lagen vor: sechsmal PiMS (5,7 %), viermal PiMZ (3,8 %) und einmal PiZZ (1,0 %). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass bei

10,5 % der gescreenten COPD-Patienten AAT-Mutationen vorlagen. Darunter fand sich ein Patient mit einem schweren AAT-Mangel (PiZZ). Die Ergebnisse dieses Screenings sind somit mit den Resultaten anderer Studien vergleichbar, welche Prävalenzen von AAT-Mutationen zwischen 2,9 und 33,6 % und von schwerem AAT-Mangel zwischen 1,0 und 6,1 % angeben. Als Ursachen für den großen Schwankungsbereich sind Unterschiede in den Einschlusskriterien und der untersuchten Populationsgröße anzuführen. Außerdem ist bekannt, dass die Verteilung der einzelnen Allele regional variiert.

Zwischen den ersten COPD-Symptomen und der Diagnose einer Alpha-1-Antitrypsin-Mutation vergingen im Median 3 Jahre (Spannweite 0-20 Jahre).

Die Betrachtung von AAT und CrP der Patienten an unterschiedlichen Untersuchungstagen konnte den vermuteten gerichteten Zusammenhang eines erhöhten AAT-Serum-Spiegels parallel zu einer Erhöhung des CrP-Wertes im Rahmen einer akuten Entzündungsreaktion nicht nachweisen. Der Quotient aus der CrP und der AAT-Konzentration zeigte bei den meisten Patienten einen Wert kleiner 5 während infektfreier Perioden. Ein Quotient größer 5 hingegen liefert einen Hinweis auf eine koexistente Infektion. Diese Beobachtung bedarf jedoch der weiteren Analyse.

Die erhobenen Daten unterstützen die Aussage, dass Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen nach wie vor zu selten und zu spät diagnostiziert werden. Es wird deutlich, dass im Rahmen der Ursachendiagnostik nicht nur die häufigen Risikofaktoren aktiver Tabakkonsum und Passivrauchbelastung, sondern auch seltenere Ursachen der Erkrankung in die Überlegungen mit einbezogen werden müssen. Es sollte bei jedem COPD-Patienten zeitnah zur Diagnosestellung eine AAT-Bestimmung erfolgen. Bei Verdacht auf den genetischen Defekt ist die Indikation zur genetischen Abklärung großzügig zu stellen. Auf diese Weise ist es möglich, eine Mutation des AAT frühzeitig zu erkennen und durch präventive Maßnahmen (z. B. Raucherentwöhnung, Meidung aktiver/passiver Staubbeltung) und regelmäßige Kontrolluntersuchungen das Fortschreiten der COPD zu verhindern bzw. zu verlangsamen und rechtzeitig die Indikation zur spezifischen Therapie (Substitution des AAT) zu stellen. Des Weiteren ist bei Patienten mit AAT-Mutationen ein Familienscreening indiziert, um bei eventuell weiteren Betroffenen präventive Maßnahmen und Kontrolluntersuchungen einzuleiten und die Entstehung einer COPD und/oder eines Lungenemphysems zu verhindern bzw. hinauszuzögern.

1 Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) steht auf Platz vier der weltweiten Todesursachenstatistik (Mannino et al. 2003). Ein weiteres Ansteigen von Prävalenz und Mortalität dieser Erkrankung wird in den nächsten Jahrzehnten erwartet (Simon et al. 1990). Derzeit haben 5-15 % der Bevölkerung in den Industrieländern eine durch Spirometrie diagnostizierte COPD (Anto et al. 2001). In Deutschland waren 2007 nach einer Morbiditätsprognose häufiger Erkrankungen bereits 6,4 Millionen an einer COPD erkrankt. Dies entspricht 7,8 % der Gesamtbevölkerung. Bis 2030 wird eine Zunahme um 23 % erwartet (Beske et al. 2009). Der häufigste und bekannteste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist der inhalative Tabakkonsum (Holt 1987). Eine seltenere Ursache ist der seit 1963 bekannte genetisch bedingt Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, welcher nach wie vor zu selten diagnostiziert wird (Bals et al. 2007, Laurell und Eriksson 1963).

1.1 Definition, Ursachen, Pathophysiologie und klinische Symptomatik der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Definition. Die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ definierte die COPD als chronische Atemflussbehinderung, die von einer Reihe pathologischer Veränderungen der Lunge sowie extrapulmonalen Auswirkungen begleitet wird. Die Obstruktion der Atemwege ist nicht vollständig reversibel, chronisch progredient und wird als Folge einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf gesundheitsschädliche Partikel oder Gase angesehen. Die Erkrankung ist vermeidbar und behandelbar (Pauwels et al. 2001). Diese Definition beschreibt die COPD als Kombination aus einer Atemwegsobstruktion und der chronischen Bronchitis. Letztere liegt laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor, wenn bei einem Patienten in zwei aufeinander folgenden Jahren in mindestens drei Monaten pro Jahr Husten und Auswurf auftraten (WHO 1961). Im fortgeschrittenen Stadium geht die COPD häufig mit einem Lungenemphysem einher, welches pathologisch-anatomisch als eine irreversible Erweiterung der Atemwege mit einer Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen definiert wird (Fletcher 1959). Folgen davon sind Verminderung von Gasaustauschfläche und Elastizität sowie zunehmende Dyspnoe.

Ursachen. Es werden genuine und erworbene Ursachen der COPD unterschieden:

Zu den erworbenen Ursachen gehören:

- Inhalativer aktiver oder passiver Tabakkonsum (Holt 1987),
- Berufsbedingte Stäube (Morgan und Reger 1991),
- Allgemeine Luftverschmutzung (Behera und Jindal 1991, Chen und Mannino 1995) und
- Häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit (Behera und Jindal 1991).

Zu den genuine Ursachen zählen:

- Genetische Prädispositionen wie der Mangel an Antiproteasen (Alpha-1-Antitrypsin) (Laurell, Eriksson 1963),
- Bronchiale Hyperreaktivität (Orie et al. 1961) und
- Störungen des Lungenwachstums (Morgan 1998, Stein et al. 1997, Svanes et al. 1998, Todisco et al. 1993).

Pathophysiologie der COPD und des Lungenemphysems. Die COPD entsteht in der Regel durch chronische Inhalation von Noxen wie Tabakrauch oder Umweltschadstoffen. Der inhalative Tabakkonsum stellt den bedeutendsten Risikofaktor dar. Die Folge ist eine chronische Entzündung des Bronchialbaumes an der verschiedene sich beeinflussende Mechanismen beteiligt sind. An dieser Stelle soll zuerst die chronische Inflammation genannt werden. Dabei werden unter anderem neutrophile Granulozyten, Makrophagen sowie CD8-positive T-Lymphozyten aktiviert (O'Shaughnessy et al. 1997), welche die Ausschüttung von Zytokinen (z. B. Interleukin-8, Tumor-Nekrose-Faktor- α , Leukotrien B₄) hervorrufen (Keatings et al. 1996, Montuschi et al. 2003). Zweitens enthält der Tabakrauch reaktive Sauerstoffmetabolite (ROS) und stimuliert ebenfalls die Freisetzung von ROS in der Lunge. Infolge dieser Dysbalance zwischen Oxidantien und Antioxidantien werden Apoptosen eingeleitet und es kommt zu Epithelschäden, der Zerstörung von Alveolarsepten und gesteigerter Schleimbildung (Morrison et al. 1999, Takeyama et al. 2000, Tudor et al. 2003). Die ROS, die vom Lungengewebe freigesetzt werden, führen zusätzlich zur systemischen Inflammation, z. B. zu einer Mitbeteiligung des Gefäßsystems (Sin und Man 2003). Als dritter pathologischer Mechanismus ist ein genetisch bedingter Mangel an Antiproteasen zu nennen. Die Proteasen in der Lunge haben somit einen erhöhten Effekt und führen zu Zerstörung und Umbau des Lungengewebes. Eine bedeutende Rolle spielen hierbei die Neutrophilenelastase aus den neutrophilen Granulozyten und die Matrixmetalloproteinasen (Barnes et al. 2003). Die drei beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen tragen zum

Erhalt der chronischen Entzündung, der Destruktion des Lungengewebes sowie zur Ausbildung eines Lungenemphysems bei (Abb. 1).

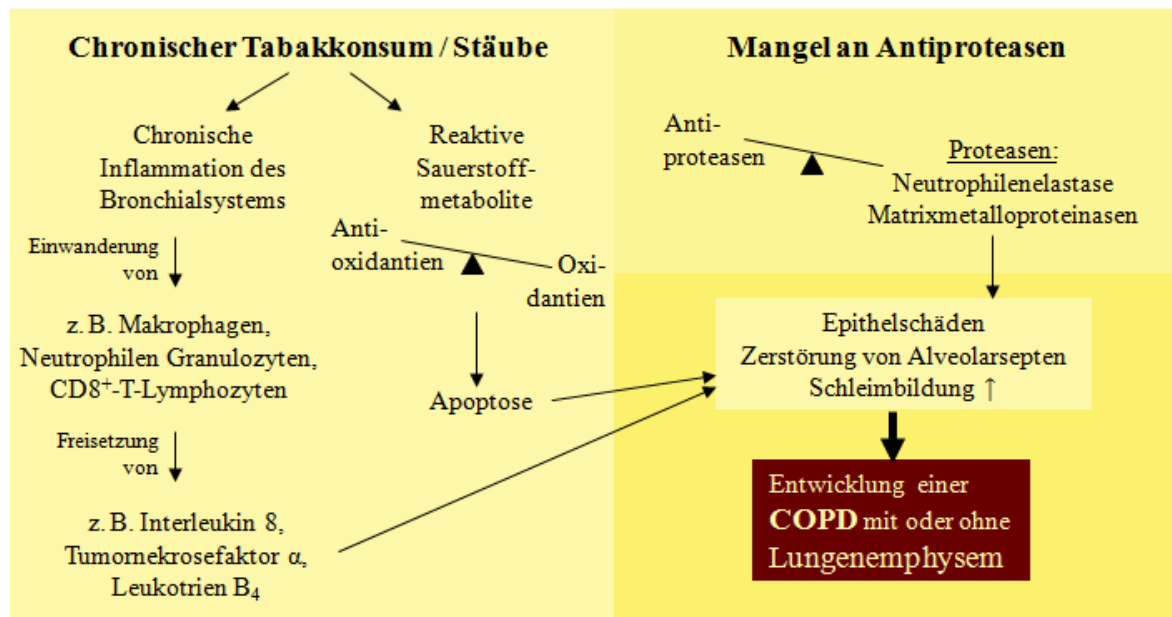


Abbildung 1: Grundzüge der Pathophysiologie der COPD.

Ein Lungenemphysem ist durch eine irreversible Erweiterung der Alveolen im distalen Bereich der terminalen Bronchen gekennzeichnet und wird zu den Lungenparenchymerkrankungen gezählt (Wichert 1992). Pathologisch-anatomisch wird das Lungenemphysem in primäre und sekundäre Formen eingeteilt (Tab. 1). Als primäres Lungenemphysem bezeichnet man das Altersemphysem, welches durch eine physiologische Verminderung der elastischen Retraktionskräfte im Alter erklärt wird. Zu den sekundären Emphysemformen gehört das proximal azinäre (zentrolobuläre) Emphysem, welches von den Bronchioli respiratorii ausgeht und peripher gelegene Lungenbereiche mit einbezieht. Dieser Typ ist meist Folge eines chronischen Tabakkonsums und der daraus folgenden mangelnden Inaktivierung von Proteasen. Es sind vorwiegend die apikalen Lungenabschnitte betroffen. Weiterhin ist das panazinäre (panlobuläre) Emphysem zu nennen. Dieses ist meist basal betont und erstreckt sich diffus über Azinus und sekundären Lobulus. Die Ursache ist hier in der Regel ein angeborener Mangel an dem Proteinaseinhibitor Alpha-1-Antitrypsin (AAT). Das Narbenemphysem und das Überdehnungsemphysem nach Teilresektionen der Lunge werden ebenfalls zu den sekundären Emphysemformen gezählt.

Pathophysiologisch ist ein Lungenemphysem durch den Verlust der elastischen Rückstellkräfte der Lunge gekennzeichnet. Als Ursache dafür ist das bereits erwähnte Ungleichgewicht zwischen protektiven (z. B. Antielastasen, Antioxidantien) und potentiell

schädigenden (z. B. Elastasen, freie Sauerstoffradikale) Faktoren in der Lunge zu sehen. In der Folge kommt es durch die Gewebedestruktion in der Lunge zu einer Verschiebung der Atemruhelage in Richtung Inspiration. Residualvolumen und Totalkapazität der Lunge nehmen zu. Während der Expiration kann es durch die Instabilität der terminalen Atemwege zu einem Kollaps derselben kommen. Funktionell zeigt sich das Bild einer obstruktiven Ventilationsstörung. Im weiteren Krankheitsverlauf tritt eine Destruktion der Alveolarwände und somit eine Verminderung der Diffusionsfläche auf. Eine durch die progrediente Diffusionsstörung bedingte zunehmende Dyspnoe ist das klinische Äquivalent. Als Komplikationen der COPD und des Lungenemphysems können ein Pneumothorax (durch Platzen von Emphysembullae), eine zum Teil lebensgefährliche respiratorische Insuffizienz sowie eine pulmonale Hypertonie und das Cor pulmonale auftreten.

Tabelle 1: Einteilung und Hauptursachen des Lungenemphysems.

Emphysemform	Hauptursachen
<u>Primär:</u> <ul style="list-style-type: none"> Altersemphysem 	Verminderung der elastischen Rückstellkräfte im Alter
<u>Sekundär:</u> <ul style="list-style-type: none"> Proximal azinäres (zentrolobuläres) Emphysem Panazinäres (panlobuläres) Emphysem Narbenemphysem Überdehnungsemphysem 	Chronischer Nikotinabusus Angeborener Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Überdehnung des Lungengewebes um schrumpfende Lungenbezirke Ausdehnung des verbliebenen Lungengewebes nach Lungenteilresektion

Die anfangs lokalen inflammatorischen Effekte in der Lunge weiten sich im Verlaufe der COPD-Erkrankung auf den gesamten Organismus aus. Aus diesem Grund wird die COPD auch als entzündliche Systemerkrankung angesehen, bei der neben der Lunge auch andere Organsysteme betroffen sind. So führen die anhaltenden inflammatorischen Prozesse zu einer Mitbeteiligung des Gefäßsystems mit der Folge eines erhöhten Arterioskleroserisikos. Das Risiko für ischämische Myokardinfarkte, Schlaganfälle und plötzlichen Herztod erhöht sich bereits bei geringen Einschränkungen der expiratorischen Flussvolumina zwei- bis dreifach, unabhängig von anderen Risikofaktoren (Bang et al. 1993, Engstrom et al. 2002, Friedman et al. 1976, Hole et al. 1996, Schunemann et al. 2000). Des Weiteren wurde gezeigt, dass sich die Zusammensetzung der Muskelfasern zwischen Gesunden und COPD-Patienten unterscheidet (Satta et al. 1997) und der erhöhte oxidative Stress eine wichtige Rolle bei der schnelleren Ermüdung der Muskulatur von COPD-Patienten führt (Bargon et al. 2004). Die

Zytokinfreisetzung im Rahmen der systemischen Inflammation führt einerseits zu einem Gewichtsverlust, andererseits zu Veränderungen im Knochenstoffwechsel, die eine Osteoporoseentwicklung begünstigen (Raisz 1988).

Klinische Symptomatik. Patienten mit einer COPD fallen klinisch häufig durch einen chronisch-produktiven Husten auf. Anfangs ist dieser meist nur vorübergehend vorhanden. Im weiteren Krankheitsverlauf wird er dann als „jeden Morgen auftretend“ und schließlich auch tagsüber beschrieben. Eine zunehmende Belastungsdyspnoe ist ebenfalls charakteristisch für Patienten mit COPD. Des Weiteren kann es im Krankheitsverlauf zur Ausbildung eines Lungenemphysems kommen.

Wichtig ist es, die COPD von anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, Mukoviszidose) abzugrenzen, da sich die Behandlung der Erkrankungen deutlich unterscheidet.

Die COPD geht mit einer progredienten Verschlechterung der Lungenfunktion einher und ist durch das Auftreten von rezidivierenden, akuten Exazerbationen gekennzeichnet. Die Exazerbation ist durch progrediente Atemnot, Zunahme von Husten und Sputum (mit gelbgrüner Verfärbung), Brustenge und gelegentlich auch Fieber gekennzeichnet und stellt immer eine potentielle Lebensgefahr durch eine plötzlich eintretende pulmonale und/oder ventilatorische Insuffizienz dar. Eine veränderte und intensivierte Therapie ist an dieser Stelle essentiell.

Liegt bereits ein Lungenemphysem vor, so zeigt sich das typische Bild eines Emphysematikers mit Belastungsdyspnoe und verändertem Thoraxbau (Fassthorax, Zwerchfelltieflage). Bei langjährigen Emphysematikern werden zwei Phänotypen unterschieden. Typ A wird auch als Pink Puffer bezeichnet. Dieser ist häufig untergewichtig und zeigt eine ausgeprägte Dyspnoe und unproduktiven Reizhusten. In Ruhe ist der Gasaustausch weitgehend unbeeinträchtigt. Der Sauerstoffpartialdruck im Blut (PaO_2) ist lediglich leicht gesenkt oder normal. Der Hämoglobinspiegel und die pulmonalarteriellen Drücke befinden sich ebenfalls im Normbereich, eine Zyanose liegt meist nicht vor. Erst bei körperlicher Belastung treten Hypoxämie und leicht erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte auf. Dieser Lungenemphysem-Typ ist auch bei einem Patienten mit einem Emphysem infolge AAT-Mangel zu erwarten. Davon zu unterscheiden ist Typ B, der Blue Bloater. Phänotypisch beobachtet man in der Regel einen stark adipösen Patienten mit schwerster Atemwegsobstruktion, jedoch relativ geringer Atemnot. Charakteristisch ist ein produktiver

Husten verbunden mit Hypoxämie und Hyperkapnie. Der Hämoglobinanteil, der nicht mit Sauerstoff beladen ist, befindet sich oberhalb des Normbereiches mit dem Resultat einer zentralen Zyanose. Die pulmonalen Druckwerte sind pathologisch erhöht.

1.2 Diagnostik der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die Diagnose COPD resultiert aus einer Kombination aus ausführlicher Anamnese bezüglich der typischen klinischen Symptomatik, klinischer Untersuchung, einer weiterführenden Lungenfunktionsdiagnostik (Fluss-Volumen-Kurve, Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, Blutgasanalyse) sowie bildgebenden Verfahren (Röntgenuntersuchung, Computertomographie). Im Anschluss an die Erhebung dieser Daten kann die COPD in 4 Schweregrade eingeteilt werden (Pauwels et al. 2001, Vogelmeier et al. 2007) (Tab. 2).

Tabelle 2: Einteilung der COPD-Schweregrade (modifiziert nach (Pauwels et al. 2001, Vogelmeier et al. 2007)).

Schweregrad	Kriterien
I (leicht)	$FEV1 \geq 80 \% \text{ Soll}$, $FEV1/VC < 70 \%$ mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)
II (mittel)	$50 \% \text{ Soll} \leq FEV1 < 80 \% \text{ Soll}$, $FEV1/VC < 70 \%$ mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
III (schwer)	$30 \% \text{ Soll} < FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$, $FEV1/VC < 70 \%$ mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV (sehr schwer)	$FEV1 \leq 30 \% \text{ Soll}$, $FEV1/VC < 70 \%$ oder $FEV1 < 50\%$ plus chronische respiratorische Insuffizienz

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, VC = Vitalkapazität.

Bei der körperlichen Untersuchung von COPD-Patienten finden sich ein hypersonorer Klopfeschall, ein abgeschwächtes Atemgeräusch, trockene Nebengeräusche sowie häufig eine zentrale Zyanose. Im Spätstadium der Erkrankung können periphere Ödeme als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz infolge chronischer Rechtsherzbelastung auftreten.

1.3 Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die Therapie der stabilen COPD ist je nach Stadium verschieden. Wichtig ist eine Kombination aus medikamentöser, nicht-medikamentöser und apparativer Therapie, die an den Schweregrad der Erkrankung sowie an die individuelle Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst wird (Tab. 3). In Einzelfällen kann auch eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer akuten COPD-Exazerbation wird eine Therapieintensivierung notwendig (Vogelmeier et al. 2007).

Tabelle 3: Behandlung der COPD nach Schweregrad (modifiziert nach (Vogelmeier et al. 2007)).

Schweregrad 1	Schweregrad 2	Schweregrad 3	Schweregrad 4
Vermeidung von Risikofaktoren, Schutzimpfung (Influenza, Pneumokokken)			
Kurzwirksamer Bronchodilatator bei Bedarf			
	+ Kontinuierliche Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (β_2 -Sympathikomimetika, Anticholinergika, Theophyllin)		
	+ Rehabilitation		
		+ Inhalative Glukokortikoide bei rezidivierenden Exazerbationen	
			+ Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz
			+ Heimbeatmung bei erschöpfter Atempumpe
			+ Eventuell operative Intervention

Medikamentöse Therapie. In der medikamentösen Basistherapie der COPD sind Bronchodilatoren das Mittel der ersten Wahl. Sie führen zu einer Symptomabschwächung durch Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur und der daraus resultierenden Reduktion des Atemwegswiderstandes. Die Verabreichung dieser Medikamente sollte vorzugsweise per Inhalation erfolgen, da für den gleichen Behandlungseffekt geringere Dosen als bei der oralen Applikation des Arzneimittels ausreichend sind. In der COPD-Therapie eingesetzte Bronchodilatoren können drei Gruppen zugeteilt werden:

1) β_2 -Sympathikomimetika:

- kurzwirksame β_2 -Sympathikomimetika (z. B. Fenoterol, Salbutamol)
- langwirksame β_2 -Sympathikomimetika (z. B. Formoterol, Salmeterol, Indacaterol)

2) Anticholinergika:

- kurzwirksame Anticholinergika (z. B. Ipratropiumbromid)
- langwirksame Anticholinergika (z. B. Tiotropiumbromid)

3) Theophyllin.

Die kurzwirksamen β 2-Sympathikomimetika finden als Bedarfsmedikation Anwendung im akuten Atemnotanfall, wohingegen langwirksame β 2-Sympathikomimetika in der Dauertherapie genutzt werden (Campbell et al. 2005). Weiterhin finden sowohl kurz- als auch langwirksame Anticholinergika Anwendung in der COPD-Langzeittherapie. Dabei ist das langwirksame Tiotropiumbromid dem kurzwirksamen Ipratropiumbromid hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen (Vincken et al. 2002). Von einer Theophyllintherapie profitieren ca. 50 % der COPD-Patienten (Kirsten et al. 1993). Daher ist es empfohlen diese „Responder“ mittels eines dreitägigen Auslassversuches während einer stabilen Krankheitsphase zu identifizieren. Eine zunehmende Dyspnoe in diesem Zeitraum spricht für einen positiven Therapieeffekt des Theophyllins (Vogelmeier et al. 2007). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus kurzwirksamen β 2-Sympathikomimetika und Anticholinergika (Auerbach et al. 1997, Bone et al. 1994, Vogelmeier et al. 2007) sowie aus kurzwirksamen β 2-Sympathikomimetika und Theophyllin (Taylor et al. 1985, Vogelmeier et al. 2007) zu additiven bronchodilatatorischen Effekten gegenüber den Einzelsubstanzen führt.

Eine weitere häufig eingesetzte Arzneimittelgruppe sind inhalative Glukokortikoide, welche die Atemwegsentzündung reduzieren (Gan et al. 2005), die Lungenfunktion jedoch nur geringfügig verbessern (Rice et al. 2000). Aus diesem Grund ist eine Dauertherapie erst ab COPD-Schweregrad III indiziert, wenn zusätzlich mindestens eine Exazerbation pro Jahr vorliegt, die den Einsatz von Antibiotika und/oder Glukokortikoiden erfordert. In diesen Fällen konnte eine Verminderung der Exazerbationsfrequenz unter der Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden nachgewiesen werden (Burge et al. 2000, Calverley et al. 2003a, Calverley et al. 2003b, Szafranski et al. 2003, Vogelmeier et al. 2007).

Weiterhin liegen Kombinationspräparate aus langwirksamen β 2-Sympathikomimetika und inhalativen Glukokortikoiden vor. Diese Kombinationspräparate sind hinsichtlich der Symptome und der Anwendungshäufigkeit von Bedarfsmedikation der Gabe von Einzelsubstanzen überlegen (Calverley et al. 2003a, Calverley et al. 2003b, Szafranski et al. 2003).

Systemische Glukokortikoide (z.B. Methylprednisolon) sind in der COPD-Langzeittherapie nicht empfohlen und sollten insbesondere aufgrund ihrer Nebenwirkungen (z. B. Steroidmyopathie, steroid-induzierter Diabetes mellitus) nur kurzzeitig im Rahmen einer COPD-Exazerbation Anwendung finden (Decramer et al. 1994, Rice et al. 2000).

Mehrere Studien zeigten, dass keiner der aufgeführten medikamentösen Therapieansätze eine Verbesserung der Prognose bewirken kann. Es ließen sich jedoch eine Verbesserung von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit, eine Verminderung der dyspnoeischen Beschwerden sowie eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit nachweisen (Calverley et al. 2007, Decramer et al. 2009, Tashkin et al. 2008a, Tashkin et al. 2008b).

Die Indikation zum Einsatz von Mukopharmaka wie N-Acetylcystein, Ambroxol, Myrthol und Cineol sollte streng gestellt werden und am subjektiven Erfolg bewertet werden, da die Studienlage hinsichtlich dieser Medikamente derzeit keine eindeutigen Schlussfolgerungen mit einem objektiven Nutzen der Behandlung zulässt. Bei Patienten, deren Schlaf durch starken Husten gestört wird, können zusätzlich Antitussiva (z. B. Codein) am Abend eingesetzt werden. Wichtig sind die Beachtung der atemdepressiven Wirkung und der Erhalt des protektiven Hustenreflexes. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von Antitussiva auf maximal drei Wochen beschränkt bleiben (Vogelmeier et al. 2007). Morphine können bei schwerster Dyspnoe zu deren Linderung eingesetzt werden. Die Indikation sollte auch hier kritisch gestellt und die Behandlung wegen der Gefahr einer Atemdepression unter stationärer Kontrolle begonnen werden (Schönhofer et al. 2001, Vogelmeier et al. 2007).

Nicht-medikamentöse Therapie. Die nicht-medikamentöse Therapie der COPD umfasst:

- Präventive Maßnahmen: Reduktion inhalativer Noxen,
- Körperliches Training,
- Patientenschulung,
- Atemtherapie,
- Ernährungstherapie und
- Pneumologische Rehabilitation (Vogelmeier et al. 2007).

Prognostisch gesehen stellt die Prävention durch Reduktion inhalativer Noxen die bedeutendste nicht-medikamentöse Maßnahme der COPD-Therapie dar. Eine zentrale Rolle spielen an dieser Stelle Tabakentwöhnungsprogramme (Vogelmeier et al. 2007).

Des Weiteren stellt das körperliche Training eine wichtige Therapiemaßnahme dar. Aufgrund der abnehmenden Belastbarkeit während der Erkrankung kommt es zu einem zunehmenden Schonverhalten der Patienten. Dieses bewirkt wiederum einen weiteren Leistungsabfall durch Muskelabbau und Dekonditionierung des Herz-Kreislauf-Systems, eine verminderte Lebensqualität sowie einen sozialen Rückzug. Mit dem Durchbrechen des beschriebenen circulus vitiosus kann die Belastbarkeit bedeutend erhöht und die Rate an Exazerbationen

gesenkt werden (Vogelmeier et al. 2007). Das Trainingsprogramm sollte an die persönlichen Ressourcen des einzelnen Patienten angepasst werden. Ein isoliertes Training der Inspirationsmuskulatur kann durch kontrolliertes Atmen gegen einen Widerstand zur Steigerung der Atemmuskulatur eingesetzt werden (Belman et al. 1994). Da für alle COPD-Schweregrade positive Trainingseffekte in entsprechenden Studien nachgewiesen wurden, sollte durch eine wohnortnahe Bewegungstherapie ein Langzeittraining (z. B. in einer Lungensportgruppe) sichergestellt werden (Ries et al. 1997, Lacasse et al. 1996, Worth et al. 2002).

Die Patientenschulung dient dazu, in strukturierten Schulungsprogrammen Wissen über die Erkrankung zu vermitteln. Die Patienten lernen den effektiven Umgang mit den Inhalationsgeräten sowie das Erkennen von und das Verhalten bei akuten Exazerbationen (Vogelmeier et al. 2007).

Mithilfe der Atemtherapie erlernen COPD-Patienten den gezielten Einsatz ihrer Atemmuskulatur mit dem Ergebnis einer erleichterten Atmung durch optimierte Thoraxbeweglichkeit, einer besseren Sekretelimination sowie eines effektiveren Gasaustausches (Bott et al. 2009, Scholten-Peeters et al. 2002, Steier und Petro 2002).

Bei Patienten mit einer auffälligen Gewichtsabnahme (mehr als 10 % in den letzten sechs Monaten) ist eine Ernährungstherapie mit einer Erhöhung der Kalorienzufuhr angezeigt, da Unterernährung die Prognose der COPD negativ beeinflusst (Schols et al. 1998). In einer Metaanalyse konnten signifikant positive Effekte bezüglich Lungenfunktion und Belastbarkeit durch alleinige Ernährungsintervention in Form von mindestens zweiwöchiger Zusatzernährung gezeigt werden (Ferreira et al. 2005).

Die pneumologische Rehabilitation umfasst eine intensiviertere Kombination aller beschriebenen nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen (Vogelmeier et al. 2007).

Apparative Therapie. Die Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie ist zu stellen, wenn trotz Therapieoptimierung in einer stabilen Erkrankungsphase der COPD bei mehrfacher Untersuchung (mindestens dreimal innerhalb von vier Wochen) der Sauerstoffpartialdruck unter 55 mmHg liegt. Bei Werten zwischen 55 und 59 mmHg und dem Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, von peripheren Ödemen als Ausdruck einer Herzinsuffizienz oder einer Polyglobulie mit einem Hämatokrit über 55 % ist ebenfalls eine Langzeitsauerstofflangzeittherapie indiziert (Magnussen et al. 2008). Primäres Behandlungsziel sollte eine

Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes auf über 60 mmHg sein. Studien haben gezeigt, dass mittels der externen Sauerstoffzufuhr sowohl die Prognose der Erkrankung verbessert (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980, Stuart-Harris et al. 1981, Magnussen et al. 2008), als auch die Progression einer pulmonalen Hypertonie reduziert (Weitzenblum et al. 1985) werden kann. Sind alle konservativen Methoden ausgeschöpft und der Patient wird infolge einer zusätzlich bestehenden chronisch-ventilatorischen Insuffizienz hyperkapnisch, sollte eine nicht-invasive Beatmung zur Unterstützung der ermüdeten Atemmuskulatur eingeleitet werden (Köhler et al. 1996).

Operative Therapie. Liegen eine schwere Überblähung der Lunge oder große Bullae vor, so sind eine operative Therapie in Form einer Lungenvolumenreduktion oder einer Bullektomie in Erwägung zu ziehen. Als ultima ratio steht die Listung des COPD-Patienten zur Lungentransplantation (Vogelmeier et al. 2007).

Therapie akuter Exazerbationen. Während einer akuten Exazerbation sollte die medikamentöse Therapie intensiviert und erweitert werden. Inhalative Bronchodilatoren insbesondere kurzwirksame β_2 -Sympathikomimetika sind Mittel der ersten Wahl (Evidenzgrad A) (Alderslade et al. 1997, ATS 1995, Pauwels et al. 2001). Anticholinergika kommen bei unzureichender Besserung zusätzlich zum Einsatz. Schließlich findet auch Theophyllin intravenös (Evidenzgrad D) Anwendung.

Systemische Glukokortikoide (Evidenzgrad A) oral oder intravenös sind zusätzlich kurzzeitig (in der Regel 14 Tage) zur Therapie mit Bronchodilatoren einzusetzen, da sich so die Genesungszeit verkürzt und die Lungenfunktion schneller verbessert (Davies et al. 1999, Niewoehner et al. 1999, Thompson et al. 1996).

Eine Antibiotikabehandlung im Rahmen des Managements einer akuten Exazerbation ist beim Vorliegen klinischer Zeichen eines bakteriellen Infektes (Dyspnoe, vermehrter gelb-grün gefärbter Auswurf) indiziert. Ferner sollte eine Therapie mit Antibiotika bei allen Patienten mit schwerer COPD und bei Patienten mit respiratorischer Unterstützung mittels invasiver oder nicht-invasiver maschineller Beatmung erwogen werden (Nouira et al. 2001, Vogelmeier et al. 2007).

1.4 Prävention der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Die wichtigste Maßnahme in der Prävention der COPD ist die Vermeidung des aktiven inhalativen Tabakkonsums z. B. in Form von Raucherentwöhnungsprogrammen bei Nikotinabhängigen bzw. einer primären Nikotinkarenz. Eine Senkung der Mortalität durch Nikotinkarenz konnte in einer Follow-Up-Studie zur Raucherentwöhnung in den USA und Kanada gezeigt werden (Anthonisen et al. 2005). Eine Reduktion der Exazerbationsfrequenz durch Nikotinabstinenz (Hurst et al. 2005) sowie eine geringere Hospitalisierungshäufigkeit (Godtfredsen et al. 2002) wurden ebenfalls nachgewiesen. Die S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Tabakentwöhnung bei COPD betonen die Durchführung einer multimodalen Therapie (Andreas et al. 2008). Gestützt wird diese Forderung durch verschiedene Studien, die eine längerfristige Überlegenheit der Kombination aus Nikotinersatz-Pharmakotherapie (z. B. Nikotinpflaster) und Verhaltenstherapie (einschließlich ausführlicher Beratung und sozialer Unterstützung) gegenüber der alleinigen medikamentösen Substitution zeigten (Strassmann et al. 2009, Wagena et al. 2003).

Da neben der primären Tabakabhängigkeit auch die Passivrauchbelastung zu den Ursachen der COPD gehört, sollte diese präventiv soweit wie möglich vermieden werden (Balmes et al. 2003, Eisner et al. 2005, Trupin et al. 2003). Des Weiteren ist eine Meidung von inhalativen Noxen am Arbeitsplatz (z.B. Stäube, Dämpfe, Gase) in der Prävention der COPD bedeutsam (Eisner et al. 2006).

Zur Prävention akuter Exazerbationen sind Schutzimpfungen indiziert. Daher sollte bei COPD-Patienten jährlich eine Influenzaschutzimpfung durchgeführt werden. Mithilfe dieser Maßnahme und einer zusätzlichen medikamentösen Prophylaxe nach direkter Krankheitsexposition werden Morbidität von Influenza und Pneumonien vermindert (Bals et al. 2007, Hak et al. 1998, Hayden et al. 2004, Nichol et al. 1994, Peters et al. 2001). Ein direkter Nutzen der Pneumokokkenschutzimpfung in Bezug auf die Senkung der Mortalität bei COPD-Patienten konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Schembri et al. 2009). Das Robert-Koch-Institut empfiehlt jedoch eine Pneumokokkenschutzimpfung für Personen mit chronischen Atemwegserkrankungen, da die Vorteile gegenüber den potentiellen Risiken in der Regel überwiegen. Daher sollte im Rahmen der Prävention bei COPD diese Impfung ebenfalls angeboten werden (Antes et al. 2009).

1.5 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

In Kapitel 1.1 der vorliegenden Arbeit wurde eine genetische Prädisposition in Form des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels als genuine Ursache der COPD bereits aufgeführt. Im Folgenden soll dies ausführlicher betrachtet werden.

Alpha-1-Antitrypsin (AAT) ist ein Proteinaseinhibitor, der vorwiegend in der Leber produziert und von dort ins Blut abgegeben wird. Weiterhin wird es auch in geringeren Mengen von mononuklearen Phagozyten, neutrophilen Granulozyten, Darmepithelien und Nierenparenchymzellen synthetisiert (WHO 1997). AAT gehört in die Gruppe der Akute-Phase-Proteine und wird somit während einer Entzündung vermehrt produziert. Über diesen Weg schützt AAT das Gewebe vor dem Abbau durch Proteasen, welche z. B. von neutrophilen Granulozyten im Rahmen der Immunantwort des Körpers freigesetzt werden. Dieser Mechanismus spielt in der Lunge eine bedeutende Rolle, da ständig Krankheitserreger und Fremdstoffe durch die Atmung aufgenommen werden, welche eine potentielle Gefahr für die Lunge und den gesamten Organismus darstellen. Aus diesem Grund werden permanent Abwehrmechanismen aktiviert, zu denen auch die Synthese von Proteasen gehört. Ein empfindliches Gleichgewicht dient dazu, dass nicht unnötig Lungengewebe abgebaut bzw. zerstört wird. Hier spielt das AAT eine wichtige Rolle, da es für die Einstellung dieses Gleichgewichtes essentiell ist (Schroth et al. 2009). Alpha-1-Antitrypsin inaktiviert Leukozytenproteasen durch Komplexbildung und verhindert somit deren destruktive Wirkung auf das Lungengewebe (Wichert 1992).

Das Protein Alpha-1-Antitrypsin ist 52 kDa groß und wird durch das Gen SERPINA1 kodiert (ATS/ERS 2003, Stein und Carrell 1995). Es kommt in über 100 verschiedenen Varianten vor, wobei einige von erheblichem Krankheitswert sind. Die Benennung der AAT-Allele erfolgt alphabetisch und richtet sich nach der Beweglichkeit im elektrischen Feld bei alkalischem pH-Wert in der isoelektrischen Fokussierung. Die Varianten, welche im elektrischen Feld schnell wandern, erhalten Buchstaben vom Anfang des Alphabets. Die Z-Variante ist somit die langsamste Form. Zu den häufigsten Allelen gehören das normale M-Allel, das mutierte S-Allel sowie das mutierte Z-Allel. Die Gensequenz MM des Proteinaseinhibitors AAT (PiMM) ist charakteristisch für den normalen und häufigsten Phänotyp, welcher zu ca. 95 % in der kaukasischen Rasse vorkommt (Cox 1995, Kamboh 1985, Stoller et al. 2005). Die AAT-Serumkonzentration liegt bei diesem Phänotyp zwischen 1,5-3,5 g/l bzw. 20–48 μ M (Abb. 2) (ATS/ERS 2003, Stein und Carrell 1995).

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wurde 1963 erstmals von Laurell und Eriksson beschrieben (Laurell und Eriksson 1963). Das aus klinischer Sicht bedeutsamste Mangel-Allel ist das Z-Allel. Diese Variante ist der am häufigsten mit Lungenerkrankungen assoziierte Phänotyp. Die Syntheseraten für messenger Ribonukleinsäure (mRNA) und AAT in der Leber sind in diesem Fall normal. Es werden jedoch lediglich ca. 15 % des synthetisierten AAT aus der Leber in die Zirkulation freigesetzt. Die verbleibenden 85 % präzipitieren in der Leber aufgrund fehlerhafter Proteinfaltung. Dies führt einerseits zu einer herabgesetzten AAT-Serumkonzentration, andererseits zu einer pathologischen AAT-Ablagerung in den Hepatozyten. Folge ist eine zelluläre Stressreaktion, die zur Ausbildung einer Hepatitis beim Neugeborenen sowie zu Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom im Erwachsenenalter führen kann (Carrell et al. 1982, de Serres et al. 2007, Sveger 1976). Dieses erhöhte Risiko für Lebererkrankungen ist im Wesentlichen mit dem mutierten Z-Molekül assoziiert. Das Vorkommen eines S-Allels hingegen prädisponiert nicht zu einer Erkrankung der Leber (Stoller et al. 2005). Eine Ausnahme stellt das parallele Vorkommen von mutierten S- und Z-Molekülen in einer Zelle (PiSZ) dar. In diesem Fall kommt es zur Entstehung von Heteropolymeren dieser beiden Moleküle mit einem ebenfalls erhöhten Risiko für Lebererkrankungen (Mahadeva et al. 1999).

Der homozygote PiZZ-Phänotyp ist der am häufigsten vorkommende schwere Defekt-Typ des Alpha-1-Antitrypsins und weist oft stark erniedrigte AAT-Serumwerte (kleiner 0,50 g/l bzw. 11 µM) auf (Tobin et al. 1983). Andere Studien hingegen zeigen, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit einem PiZZ-Phänotyp klinische Symptome aufweisen. Aufgrund dessen wird angenommen, dass weitere wichtige Einflussfaktoren für die Manifestation der Erkrankung existieren, die derzeit noch nicht bekannt sind (Brantly et al. 1988b). Verschiedene Studien fanden 1,9 bis 17,8 % homozygote Z-Allel-Träger unter den eingeschlossenen COPD-Patienten (Cox et al. 1976, Lieberman et al. 1986, Mittman et al. 1974). Patienten mit einem homozygoten PiZZ-Alpha-1-Antitrypsin-Mangel haben eine mittlere Lebenserwartung zwischen 48 und 52 Jahren (Raucher) beziehungsweise zwischen 60 und 68 Jahren (Nichtraucher) (Wittes und Wu 1996).

Das S-Allel ist ebenfalls eine häufiger vorkommende AAT-Mutation, welche in den Formen PiMS, PiSS und PiSZ auftritt. PiMS und PiSS gehören ebenso wie der PiMZ-Phänotyp zu den AAT-Mutationen mit geringerem Krankheitswert, welche mit AAT-Serumspiegeln zwischen 35 und 70 % der Norm einhergehen (Abb. 2) (ATS/ERS 2003, WHO 1997). In seltenen

Fällen sind auch Pi-Null-Null-Varianten (Pi00) zu finden, bei denen kein AAT im Serum nachweisbar ist (Vogelmeier et al. 2009).

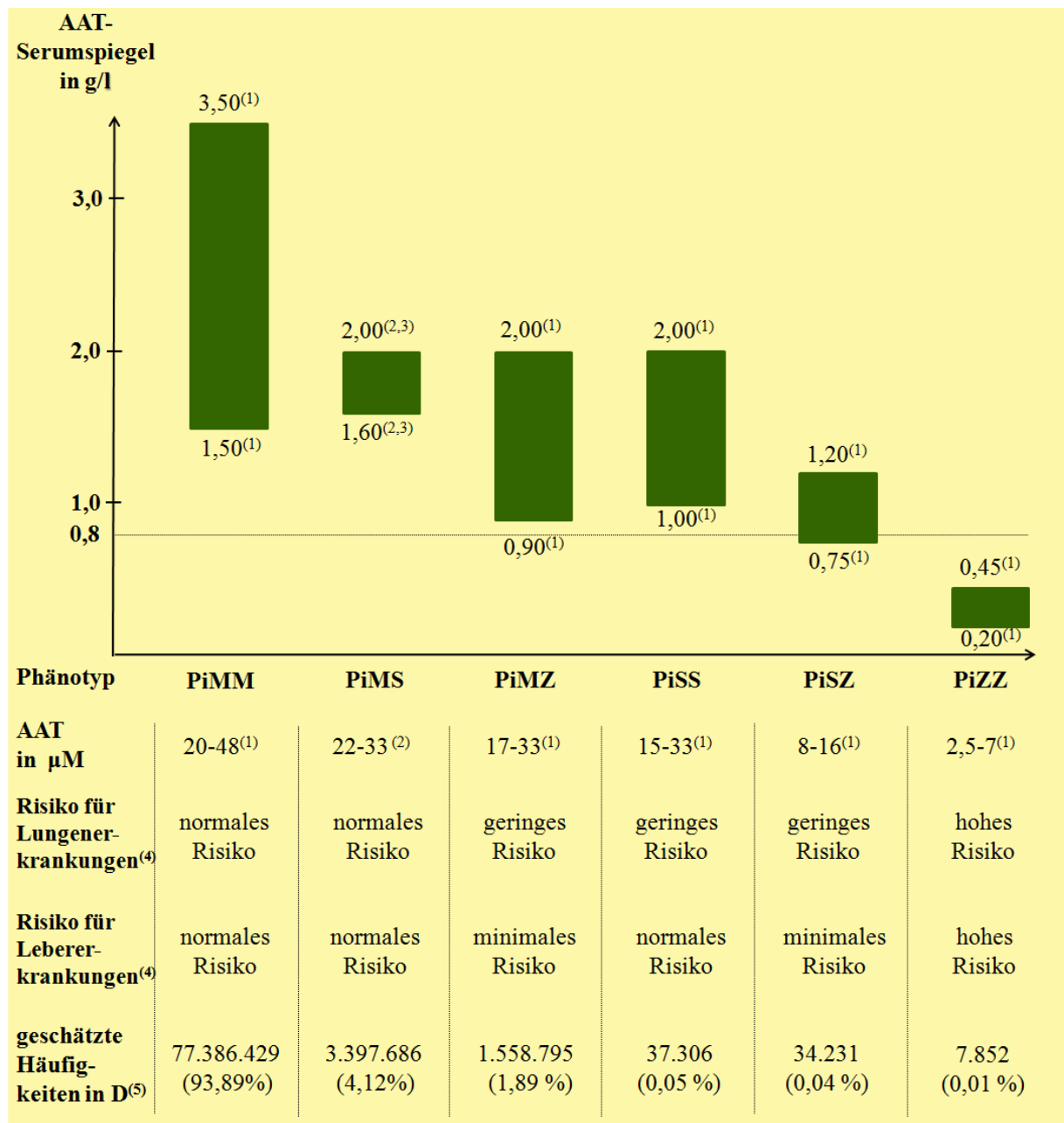


Abbildung 2: Charakteristik der verschiedenen AAT-Phänotypen.

⁽¹⁾ Daten aus den Literaturhinweisen (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981), ⁽²⁾ Angabe nach (Wencker et al. 2002), ⁽³⁾ umgerechnet nach (Wencker et al. 2002), ⁽⁴⁾ Daten aus den Literaturhinweisen (ATS/ERS 2003, Köhnlein und Rifai 2010), ⁽⁵⁾ berechnet auf der Grundlage vorhandener Epidemiologischer Daten (de Serres et al. 2007) bezogen auf eine deutsche Gesamtpopulation von 82.422.299.

Die Häufigkeiten der genetischen Varianten des Alpha-1-Antitrypsins sind in Europa regional unterschiedlich verteilt (Blanco et al. 2006). Die Gen-Frequenz für das Z-Allel kommt im

Bereich der nordwestlichen europäischen Küstenländer am häufigsten vor. Daher wird derzeit vermutet, dass sich diese Mutation erstmals im südlichen Skandinavien ereignet habe (Hutchison 1998). Die S-Mutation ist wahrscheinlich im Gebiet der iberischen Halbinsel entstanden, da in diesem Gebiet eine Häufung dieses Allels gefunden werden konnte (Hutchison 1998).

Der AAT-Mangel wird autosomal kodominant vererbt (Crystal 1990). Die verminderten AAT-Serumspiegel führen zu einem Protease-Proteaseinhibitor-Ungleichgewicht und somit zu einem Überschuss an Proteaseaktivität. Folge ist eine progrediente Zerstörung der Lungenstruktur durch chronische Entzündungsprozesse (chronische Bronchitis) und die Ausbildung eines meist basal betonten panazinären Lungenemphysems (Schroth et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass nahezu alle Patienten mit einem angeborenen AAT-Mangel vom PiZZ-Phänotyp im jungen Erwachsenenalter ein Lungenemphysem entwickeln. Demgegenüber kommt es nur bei 15 % der rauchenden Bevölkerung ohne AAT-Mangel zur Ausbildung eines symptomatischen Lungenemphysems (Evald et al. 1990, Hutchison 1988, Seersholm und Kok-Jensen 1998). Es lässt sich daher formulieren, dass das Lungenemphysem das häufigste klinische Korrelat des AAT-Mangels und auch die Hauptursache für Invalidität und Tod dieser Erkrankung darstellt (Larsson 1978). Allerdings entwickeln Patienten mit heterozygoten AAT-Mutationen bei AAT-Serumspiegeln oberhalb des „protektiven Spiegels“ von 0,8 g/l in der Regel kein Lungenemphysem (Abb. 2) (Crystal 1990).

Ein weiteres wichtiges klinisches Korrelat sind Bronchiektasen (Parr et al. 2007). Daher sollte auch bei allen Patienten mit Bronchiektasen ein AAT-Mangel ausgeschlossen werden.

1.5.1 Klinische Symptomatik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel manifestiert sich im Bereich der Lunge, der Leber und der Haut. Pulmonal sind chronische Bronchitis, chronische Obstruktion der Atemwege und die Ausbildung eines Lungenemphysems die häufigsten klinischen Erscheinungsbilder des AAT-Mangels (Brantly et al. 1988a). Die klinische Symptomatik entspricht weitgehend derjenigen der COPD ohne AAT-Mangel. Terminal findet sich oft eine respiratorische Insuffizienz mit Ruhedyspnoe.

Es wird angenommen, dass Patienten mit einer dauerhaft erniedrigten AAT-Serumkonzentration unter 35 % der Norm eine COPD entwickeln (Biedermann und Köhnlein 2006). Ein AAT-Mangel führt jedoch nicht notwendigerweise zur COPD und/oder zum Lungenemphysem. Es sind auch Fälle von nicht rauchenden PiMZ-Patienten bekannt, die erst sehr spät symptomatisch wurden und eine nahezu normale Lebensspanne zeigten (Seersholm et al. 1994).

1969 wurde erstmals der Zusammenhang zwischen AAT-Mangel und juveniler Leberzirrhose beschrieben (Sharp et al. 1969). Im Laufe des Lebens entwickelt sich bei 10 bis 20 % der Patienten mit einem Z-Allel eine Leberzirrhose (Vogelmeier et al. 2009). Die Inzidenz für die Entstehung eines primären Leberzellkarzinoms ist bei einer Leberzirrhose durch AAT-Mangel deutlich erhöht (Eriksson et al. 1986).

Weitere Erkrankungen, die gehäuft mit einem AAT-Mangel in Verbindung stehen, sind die cANCA-Vaskulitis und die Panniculitis (ATS/ERS 2003, Irvine et al. 1990). Letztere besteht bei AAT-Mangel typischerweise aus örtlich begrenzter neutrophiler Inflammation mit subkutanen Ulzerationen, die zum Teil ölig drainieren (Ortiz et al. 2005). Es wurden ebenfalls Patienten mit Glomerulonephritiden beschrieben (Lewis et al. 1985, Miller und Kushner 1969).

1.5.2 Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

Der genetisch bedingt Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wird in der Praxis immer noch zu selten diagnostiziert. Daher ist beim Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Merkmale an eine AAT-Mutation zu denken und eine entsprechende weiterführende Diagnostik einzuleiten:

- Frühzeitige Manifestation eines Lungenemphysems (Alter unter 45 Jahren),
- Lungenemphysem ohne vorhandenen Risikofaktor (Rauchen, Staubbelastung am Arbeitsplatz),
- Basal betontes panazinäres Lungenemphysem,
- Lebererkrankung unbekannter Ursache,
- Anti-Proteinase 3-positive Vaskulitis,
- Positive Familienanamnese bezüglich Lungenemphysem, Bronchiektasen, Lebererkrankungen, Panniculitis oder AAT-Mangel und
- Bronchiektasen ohne erkennbare Ursache.

Des Weiteren kann auch eine niedrige oder fehlende Alpha-1-Globulin-Zacke in der Plasma-Elektrophorese den Verdacht auf einen AAT-Mangel nahe legen, da AAT zur Gruppe der Alpha-1-Globuline gehört (Stoller et al. 2005).

Die Diagnostik des AAT-Mangels beinhaltet eine Kombination aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Lungenfunktionsuntersuchungen, Bildgebung (Röntgen, ggf. Computertomographie), laborchemischen Untersuchungen und gegebenenfalls einer Biopsie (Tab. 4).

Als Teil der Labordiagnostik wird die qualitative und quantitative AAT-Bestimmung im Serum empfohlen. Die quantitative Analyse erfolgt basierend auf den Methoden der Immunelektrophorese, Nephelometrie oder radialen Immundiffusion. Letztere liefert meist 35-40 % höhere Werte als die übrigen Methoden (Brantly et al. 1991, Stoller et al. 2005). Qualitativ ist eine Phänotypisierung mittels isoelektrischer Fokussierung möglich. Diese Methode kann an Serum- oder Plasmaproben in Referenzlaboren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden. Für Screeninguntersuchungen ist sogar die Auswertung von absorbierten Blutropfen auf Spezialpapier möglich.

Anhand genomischer Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Analysen kann eine Genotypisierung erfolgen (Stoller et al. 2005).

Tabelle 4: Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsinmangels (modifiziert nach (Köhnlein und Rifai 2010)).

Diagnostik	Typische Befunde bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Anamnese	<u>Pulmo</u> : Husten, Auswurf, Dyspnoe <u>Hepar</u> : postnataler Ikterus <u>Familienanamnese</u> : Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Körperliche Untersuchung	<u>Pulmo</u> : Zeichen eines Lungenemphysem (hypersonorer Klopfeschall, Fasdthorax), zentrale Zyanose <u>Hepar</u> : Ikterus, Leberhautzeichen, Hepatosplenomegalie, Aszites
Lungenfunktion	Vitalkapazität und Einsekundenkapazität vermindert, Totalkapazität, Residualvolumen und funktionelle Vitalkapazität erhöht
Röntgen-Thorax	Zeichen des Lungenemphysems
Computeromographie	Zeichen des Lungenemphysems, Bronchiektasen
Labor	Alpha-1-Antitrypsin-Serumkonzentration erniedrigt, Genotypisierung/Phänotypisierung
Leberbiopsie	Hepatitis, Zirrhose

1.5.3 Therapie des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels

Basistherapie. Die Basistherapie der COPD auf der Grundlage eines AAT-Mangels unterscheidet sich nicht von der Behandlung anderer COPD-Patienten (Schroth et al. 2009) und erfolgt entsprechend der Leitlinien (ATS 1995, Alderslade et al. 1997, Vogelmeier et al. 2007). Die wichtigste Maßnahme ist wie bei der Therapie der COPD die Beendigung eines bestehenden Nikotinabusus bzw. die primäre Nikotinkarenz (Andreas et al. 2008). Die chirurgische Lungenvolumenresektion wird bei AAT-Mangel-induziertem Emphysem aufgrund schlechterer Langzeitergebnisse kaum noch angewendet. Als ultima ratio besteht auch bei AAT-Mangel-Patienten die Möglichkeit der Listung zur Lungentransplantation (Schroth et al. 2009, Tutic et al. 2004).

Spezifische Therapie. Als spezifische Therapieform des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels besteht die Möglichkeit der Alpha-1-Antitrypsin-Substitution. In den 1980er Jahren wurde gezeigt, dass AAT aus dem Plasma von gesunden Menschen gereinigt werden kann. Dieses wurde Patienten mit AAT-Mangel intravenös appliziert, worauf sich die AAT-Serumspiegel der behandelten Patienten deutlich erhöhten (Gadek et al. 1981, Wewers et al. 1987). Es zeigte sich weiterhin, dass eine einmal wöchentliche Applikation des Plasmaproduktes von 60 ml/kg Körpergewicht den AAT-Serumspiegel so weit anhebt, dass die protektive Schwelle (0,8 g/l) der anti-neutrophilen Elastasekapazität selbst an deren Nadir zwischen den Infusionen nicht unterschritten wird (Hubbard et al. 1988, Schmidt et al. 1988, Stoller et al. 2002). Der humane Alpha-1-Proteinaseinhibitor erhielt im Jahre 1988 die Zulassung für die Dauersubstitution bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in den USA von der „US Food and Drug Administration“ und wurde kurze Zeit später auch in Kanada, Deutschland, Spanien und Italien eingeführt (Stoller et al. 2005).

Zur klinischen Wirksamkeit der Substitutionstherapie liegt derzeit nur eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie vor, deren Ergebnis keinen Stopp, jedoch eine Verlangsamung in der Emphysempression zeigte. Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Infusion von AAT jedoch lediglich alle vier Wochen, wodurch die fehlende eindeutige Signifikanz dieses Ergebnis erklärt werden könnte (Dirksen et al. 1999). In zwei weiteren retrospektiven nicht-randomisierten Beobachtungsstudien erfolgte eine wöchentliche AAT-Substitution. Dabei wurde der Effekt auf den jährlichen Abfall der FEV1 untersucht. Ein signifikant langsamerer FEV1-Verlust wurde bei Patienten mit einer Ausgangs-FEV1 von 31-65 % (Seersholm et al. 1997) bzw. 35-49 % (The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998)

beobachtet. Es zeigte sich, dass eine Substitutionstherapie besonders bei diesen Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Lungenfunktion positive Effekte aufwies. Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurde 2003 die Leitlinie der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) zur Diagnostik und Behandlung des AAT-Mangels herausgegeben. Danach ist eine parenterale Substitutionstherapie dann indiziert, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Patienten mit einem schweren AAT-Mangel (PiZZ, PiSZ, Pi00 oder Patienten mit einem AAT- Serumspiegel $< 11 \mu\text{M}$) und
- FEV1 zwischen 30 und 65 % vom Sollwert oder ein jährlicher FEV1-Abfall von mehr als 120 ml (ATS/ERS 2003, Vogelmeier et al. 2007).

Fällt die FEV1 unter der Substitution unter 30 % des Sollwertes ab, sollte die Therapie fortgeführt werden (ATS/ERS 2003, Vogelmeier et al. 2007). Die Anwendung der Infusionstherapie mit AAT wird wöchentlich mit einer Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht empfohlen (Konietzko 2001, Wencker 1999).

Als Kontraindikation einer intravenösen Therapie mit Alpha-1-Antitrypsin gelten:

- Ein kompletter IgA-Mangel,
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen AAT-Proteinaseinhibitoren oder einen der sonstigen Bestandteile sowie
- Ein fortgesetzter Tabakkonsum (Vogelmeier et al. 2007).

Nebenwirkungen unter der AAT-Substitution sind selten und meist in Form von Kopfschmerzen, Myalgien und Arthralgien beschrieben (WHO 1997). Gelegentlich waren Atemnot, Fieber oder Schüttelfrost zu beobachten. Es wurden bisher wenige Fälle mit anaphylaktischer Reaktion nach Infusion und lediglich ein Fall mit IgE-vermittelter allergischer Reaktion beschrieben (Meyer et al. 1998, Wencker et al. 1998).

Die klinische Wirksamkeit der Alpha-1-Antitrypsin-Substitutionstherapie mit Aerosolen konnte ebenfalls gezeigt werden (Hubbard et al. 1989, Kropp et al. 2001). In Pilotstudien mit Patienten mit einem AAT-Mangel oder zystischer Fibrose wurde eine gute periphere Ablagerung des rekombinanten Proteins beobachtet. Ein entsprechender anti-inflammatorischer Effekt ist zu vermuten (Griese et al. 2007). Es entwickelten sich jedoch messbare Antikörperkonzentrationen gegen das inhalativ verabreichte Protein (Spencer et al. 2005). Daher findet diese Methode derzeit noch keine klinische Anwendung.

Synthetische Inhibitoren der Elastase werden derzeit untersucht – Angaben zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit fehlen allerdings noch (Stoller et al. 2005).

Die Möglichkeit einer Gentherapie wird ebenfalls untersucht. An einem Mäusemodell wurde gezeigt, dass die intravenöse Injektion von Leberzellen zu einer AAT-Synthese in der Leber mit anschließender Sezernierung ins Serum führt. Der erhöhte Serumspiegel an AAT sank jedoch bereits kurze Zeit nach der Injektion wieder ab (Zhang et al. 2000). In einer weiteren Studie wurden zusätzlich virale Vektoren eingesetzt, um eine längerfristige AAT-Produktion durch die injizierten Leberzellen zu erreichen (Song et al. 2001). Diese Strategien können derzeit jedoch nicht auf den Menschen übertragen werden (Chapman und Parr 2010).

Die durch den AAT-Mangel bedingten Leberschäden, werden durch die Substitutionstherapie nicht beeinflusst. Die Ursache dafür ist, dass der Leberschaden nicht durch den Enzymmangel, sondern durch die Präzipitation des pathologischen AAT in der Leber hervorgerufen wird (Schroth et al. 2009). Derzeit gibt es zahlreiche experimentelle Ansätze für die Therapie der Lebermanifestation des AAT-Mangels. Hierzu gehören z. B. Chaperone, welche die Polymerisation der AAT-Moleküle in der Leber inhibieren sollen. Des Weiteren wird versucht, die Sekretionsleistung der Leber in Bezug auf AAT zu erhöhen, den Mitochondrienschaden zu hemmen (z. B. durch Cyclosporin) oder die Apoptose mittels Caspase-Inhibitoren zu inhibieren. Eine Gentherapie sowie die Möglichkeit einer Hepatozytentransplantation werden ebenfalls untersucht (Fairbanks und Tavill 2008, Köhnlein und Rifai 2010).

Als kausale Therapie des AAT-Mangels besteht die Möglichkeit einer Lebertransplantation. Es konnte gezeigt werden, dass bereits 1-3 Tage nach Lebertransplantation der Phänotyp des Alpha-1-Antitrypsin im Serum des Empfängers dem Genotypen des Spenderorgans entsprach (van Furth et al. 1986). Die Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration im Serum des Empfängers normalisierte sich ebenfalls innerhalb kurzer Zeit (Hood et al. 1980). Daher wird angenommen, dass diese Therapie die Progression der Lungenmanifestation des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels ebenfalls stoppen könnte (Köhnlein und Rifai 2010).

2 Ziele der Arbeit

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als eine Ursache für die Entstehung einer COPD ist bereits seit Jahren bekannt. Ein Großteil der Patienten mit solch einem genetisch bedingten Enzymmangel wird nicht identifiziert oder unter einer anderen Diagnose geführt (Bals et al. 2007, de Serres 2002, de Serres et al. 2007, van Steenbergen 1993). Gelänge eine verbesserte Früherkennung, könnte sich möglicherweise die Manifestation eines Emphysems verzögern oder sogar vermeiden lassen. Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Studie durchgeführt. Im Einzelnen sollen folgenden Fragen untersucht werden:

1. Wie viele der COPD-Patienten, die im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Zeitraum von Juli 2009 bis Februar 2010 behandelt wurden, leiden an einer bis dahin nicht diagnostizierten AAT-Mutation?
2. Wie viele der im Rahmen der Screening-Untersuchung von COPD-Patienten diagnostizierten Patienten mit AAT-Mutationen lassen sich einem heterozygoten bzw. homozygoten Phänotyp zuordnen?
3. Welcher Zeitraum liegt zwischen den ersten Symptomen der COPD-Erkrankung und der Erfassung der AAT-Mutation?
4. Welche Beziehung besteht zwischen akuten Entzündungsreaktionen (gemessen am Spiegel des C-reaktiven Proteins) und dem AAT-Serumspiegel?
5. Führt eine akute Entzündungsreaktion zu einer passageren Normalisierung des AAT-Serumspiegels und damit möglicherweise zur Verschleierung eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenerfassung

Zwischen Juli 2009 und Februar 2010 wurden stationäre und ambulante Patienten des Funktionsbereiches Pneumologie & Allergologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena, bei denen bereits die Diagnose einer COPD mit oder ohne Lungenemphysem gesichert war oder zum Zeitpunkt der Vorstellung diagnostiziert wurde, auf das Vorliegen von Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen gescreent.

Die Diagnose einer COPD wurde bei Patienten mit typischer Klinik wie anhaltenden produktiven Husten mit oder ohne Auswurf, Belastungsdyspnoe sowie beim Vorhandensein typischer Risikofaktoren (z. B. chronischer Tabakkonsum) in Erwägung gezogen. Bei diesen Patienten erfolgte neben der ausführlichen Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung, wenn möglich mit Bodyplethysmographie, Bronchospasmodolysetest, Diffusionsmessung und Blutgasanalyse (vor und nach dem 6-Minuten-Gehtest) zur Sicherung bzw. zum Ausschluss der Diagnose einer COPD.

In der Beurteilung der Lungenfunktionsuntersuchung wurde der Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde an der Vitalkapazität (Tiffeneau-Index) betrachtet. Lag dieser Wert unter 70 %, erfolgte der Einschluss in die Untersuchung, da dies ein wesentliches Diagnosekriterium der COPD darstellt. Des Weiteren wurden folgende für eine COPD typische Kriterien genauer betrachtet:

- Auffälligkeiten bei der Anamnese oder körperlichen Untersuchung (z. B. Zyanose, hypersonorer Klopfschall, Fassthorax, Trommelschlegelfinger),
- Einsekundenkapazität unter 80 % des Sollwertes,
- Zeichen einer Lungenüberblähung in der Bodyplethysmographie: Erhöhung der totalen Lungenkapazität sowie des Residualvolumens,
- Fehlende Reversibilität im Bronchospasmodolysetest (Salbutamol),
- Hinweis für eine Diffusionsstörung nach den Ergebnissen der Diffusionsmessung (Krogh-Index < 80 % vom Soll) sowie
- Respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz in der Blutgasanalyse.

Ergab sich in der Betrachtung von Anamnese, Klinik und Lungenfunktionsuntersuchung die Diagnose einer COPD mit oder ohne Lungenemphysem, wurden die Patienten in die Studie

eingeschlossen. War dies nicht der Fall, so wurden sie bei der Datenauswertung nicht berücksichtigt.

Für die Durchführung der Untersuchung liegt ein positives Votum der Ethikkommission vor (Bearbeitungsnummer: 2595-07/09).

3.2 Charakterisierung der Patienten und Methoden

Um vergleichbare Ergebnisse aller Patienten zu erhalten, wurde vor Beginn des Screenings ein ausführlicher Untersuchungsbogen erstellt (siehe Anhang 8.1). Dieser ist in die folgenden sechs thematischen Abschnitte unterteilt.

3.2.1 Anamnese

Zunächst wurde jedem Patienten eine laufende Patientennummer des Studienzentrums zugeteilt und die Patienteninitialen, das Untersuchungsdatum, das Geschlecht sowie das Geburtsdatum erfasst. Weiterhin erfolgte die Unterscheidung, ob sich der Patient stationär oder ambulant vorstellte. Im Anschluss daran wurde der Patient zu Tabak- bzw. Nikotinkonsum, beruflicher Staubbelastrung, Allergien, dem Vorliegen von Hautveränderungen in Form einer Panniculitis sowie frühkindlichen Lebererkrankungen befragt. Parameter wie Fieber, Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, anfallsweise Atemnot, Husten, Auswurf, Dauer der COPD-Symptome sowie Sauerstofflangzeittherapie wurden ebenfalls erfasst. Im Rahmen der Familienanamnese standen Fragen nach dem Vorliegen eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels sowie von Lungenerkrankungen, Allergien, Lebererkrankungen und Hautveränderungen in Form einer Panniculitis bei Eltern, Geschwistern, Großeltern und Kindern im Vordergrund.

3.2.2 Körperliche Untersuchung

Der zweite Teil umfasste die körperliche Untersuchung der Patienten. Dazu wurde zunächst die Lunge perkutiert. Die Perkussion der Lunge dient der Beurteilung von Lungengrenzen, Atemexkursion und eventuellen pathologischen Prozessen. Physiologisch ist der Klopfeschall

sonor. Bei einem Lungenemphysem ist der Klopfeschall hypersonor, beim Vorliegen von Infiltraten oder eines Pleuraergusses kann die Perkussion einen gedämpften Klopfeschall aufweisen. Daran schloss sich die Auskultation der Lunge an. Diese diente der Erfassung der Atem- und Nebengeräusche. Bei den Atemgeräuschen kann zwischen Vesikuläratmen und Bronchialatmen unterschieden werden. Letzteres ist nur über den großen Bronchien und der Trachea physiologisch. Des Weiteren wurden pathologische Nebengeräusche erfasst – insbesondere die trockenen Nebengeräusche (Giemen, Brummen, Pfeifen).

Als klinisches Zeichen einer chronischen Hypoxämie wurde das Vorhandensein von Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern dokumentiert.

3.2.3 Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse

Die Lungenfunktionsuntersuchung der Patienten wurde im dritten Teil des Untersuchungsbogens ausführlich erfasst. Hierzu gehören Bodyplethysmographie mit Bronchospasmodolysetest, eine Diffusionsuntersuchung nach der Single-Breath-Methode sowie die arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und nach dem 6-Minuten-Gehtest.

Bodyplethysmographie und Spirometrie. Die Lungenfunktiondiagnostik dient der Ermittlung verschiedener Lungenvolumina. Die Vitalkapazität (VC) beschreibt das Volumen zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration. Diese kann auf verschiedene Weisen bestimmt werden. So z. B. bei langsamer Inspiration (inspiratorische Vitalkapazität = IVC), bei langsamer Expiration (expiratorische Vitalkapazität = EVC) oder bei forcierter Expiration (FEVC). Eine weitere wichtige Kenngröße stellt das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) dar. Dieses bezeichnet das Volumen, welches nach maximaler Inspiration in der anschließenden forcierten Expiration während einer Sekunde ausgeatmet werden kann und wird daher auch Einsekundenkapazität genannt. Die FEV1 sollte mindestens 70 % der VC des Patienten betragen. Dieser Quotient (FEV1/VC) wird auch als Tiffeneau-Index bezeichnet. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen zeigt sich eine Verminderung des Tiffeneau-Index unter 70 %. Dieser Wert spielt daher in der Diagnosestellung der COPD eine bedeutende Rolle. Des Weiteren ist die FEV1 ein wichtiges Kriterium für die Schweregradeinteilung der COPD.

Die beschriebenen Lungenvolumina sind mittels der Spirometrie messbar. Die Qualität der Spirometrie-Messwerte ist sehr stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Weiterhin

haben Artefakte, wie z. B. Husten während der Untersuchung, einen Einfluss auf die Ergebnisse und sollten daher in deren Beurteilung berücksichtigt werden.

Eine Vereinigung der Messgrößen aus Spirometrie und der sogenannten Pneumotachographie wird mittels der Bodyplethysmographie erreicht. Neben den bereits genannten Volumina der Spirometrie, können mit dieser Methode zusätzlich das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) und der Atemwegswiderstand (R_{aw}) im Verlauf eines Atemzuges ermittelt werden. Das ITGV beschreibt das Volumen, welches sich nach normaler Expiration noch in der Lunge befindet und charakterisiert somit die Atemruhelage. Weiterhin kann mittels der Helium-Methode auch die funktionelle Residualkapazität (FRC) ermittelt werden. Diese beschreibt ebenfalls das endexpiratorische Gasvolumen in der Lunge, schließt aber im Gegensatz zum ITGV nur die Räume ein, die sowohl luftgefüllt sind als auch ventiliert werden. Der Atemwegswiderstand wird auch als Resistance bezeichnet und beschreibt den Druckverlust während eines Atemzugs vom Mund bis zu den Alveolen. Er ist umso größer, je enger die Atemwege sind und ist daher bei obstruktiven Ventilationsstörungen (z. B. COPD) aber auch bei extrathorakalen Stenosen (z. B. Larynxkarzinom) erhöht. Physiologisch erhöht sich der R_{aw} in der Peripherie der Lunge.

Die totale Lungenkapazität (TLC) entspricht dem Volumen, welches sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet. Im Gegensatz dazu steht das Residualvolumen (RV), welches die nicht mobilisierbaren Lungenvolumina beschreibt und am Ende einer maximalen Expiration gemessen wird. TLC und RV sind bei obstruktiven Ventilationsstörungen mit einer Überblähung erhöht, bei restriktiven Störungen hingegen vermindert (Sorichter und Vogel 2008).

Der wesentliche Vorteil der Bodyplethysmographie gegenüber der Spirometrie ist die größere Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten sowie die praktische Belastungsfreiheit. Aufgrund dessen wurde in der vorliegenden Studie diese Untersuchungsmethode angewendet.

Alle Untersuchungen wurden bei Verschluss der oberen Atemwege durch Nasenklemme und mit passendem Mundstück durchgeführt. Für optimale Ergebnisse war es weiterhin wichtig, dass der Patient aufrecht saß. Daher wurde die Höhe des Mundstückes an die Körpergröße des Patienten angepasst. Weiterhin sind die Ergebnisse nur mittels individueller Sollwertberechnungen interpretierbar, in die Einflussfaktoren wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und der aktuelle Barometerdruck einbezogen werden.

Die COPD-Medikation kann zu einer Verfälschung der Lungenfunktionswerte beitragen. Daher erfolgte die Lungenfunktionsdiagnostik am Morgen, möglichst bevor die Patienten ihre Medikamente eingenommen hatten.

Die graphische Darstellung der Messwerte der Bodyplethysmographie erfolgt anhand von Strömungswiderstandskurven. Bei obstruktiven Erkrankungen der Atemwege wie der COPD mit Emphysem weicht die Form der Strömungswiderstandskurve vom idealen geradlinigen Verlauf ab. Es entstehen Schleifen aufgrund von Inhomogenitäten der Strömungswiderstände und Trapped Air (Abb. 3) (Ulmer 2004, Ulmer et al. 2001).

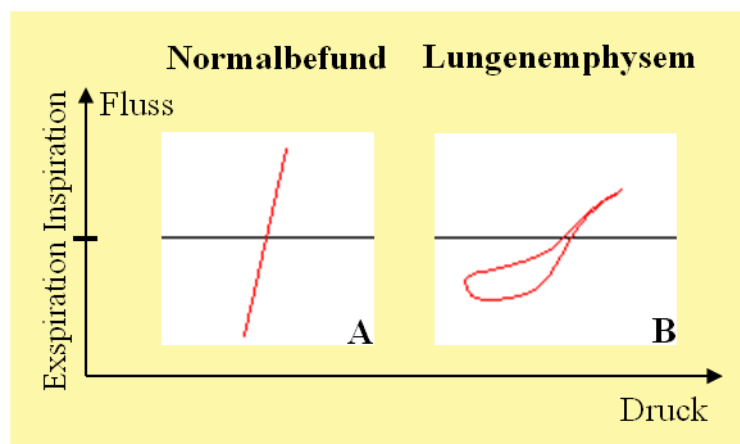


Abbildung 3: Strömungswiderstandskurven: Normalbefund (A) im Vergleich zum Lungenemphysem (B) (modifiziert nach (Sorichter und Vogel 2008, Ulmer et al. 2001)).

Die Überblähung der Lunge spiegelt sich in der erhöhten totalen Lungenkapazität und einem erhöhten Residualvolumen wieder. Bei forcierter Expiration ermöglicht ein Blick auf die Fluss-Volumen-Kurve bereits die Diagnose einer Obstruktion: Es zeigt sich bei forcierter Expiration eine Abnahme der Flussgeschwindigkeit, was sich an einem „Emphysemknick“ als Ausdruck des expiratorischen Bronchialkollaps bei mangelnder Stabilität der Bronchialwände darstellt. Diese erheblichen Unterschiede der Fluss-Volumen-Kurven und Lungenvolumina bei einem Gesunden im Vergleich zu einem Patienten mit Lungenemphysem sind in Abbildung 4 verdeutlicht (Sorichter und Vogel 2008).

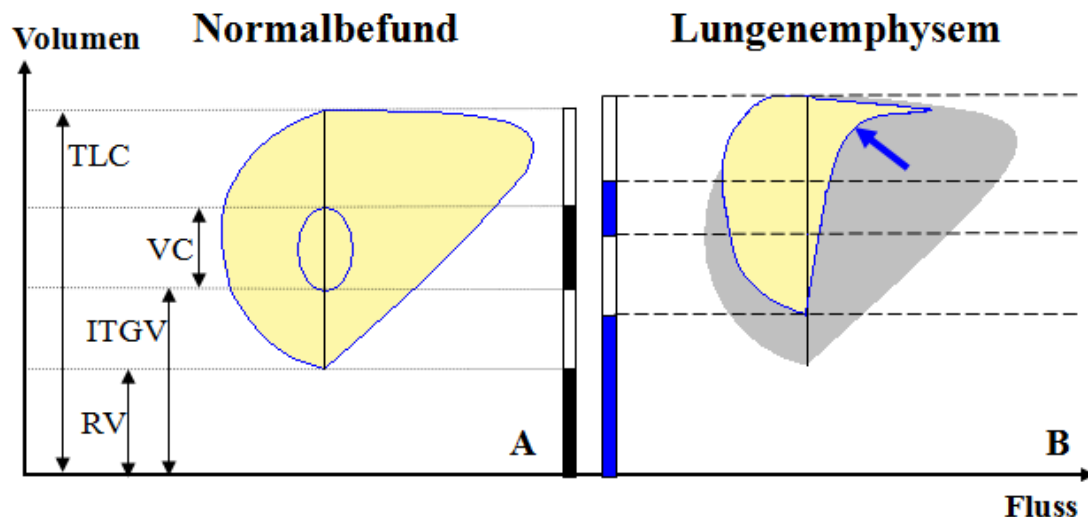


Abbildung 4: Fluss-Volumen-Kurven: Normalbefund (A) im Vergleich zum Lungenemphysem (B) (modifiziert nach (Sorichter und Vogel 2008)).

Blauer Pfeil = „Emphysemknick“, ITGV = intrathorakales Gasvolumen, RV = Residualvolumen, TLC = totale Lungenkapazität, VC = Vitalkapazität.

Bronchospasmodysmetest. Die bisher beschriebene bodyplethysmographische Untersuchung der Lungenfunktion wurde um den Bronchospasmodysmetest erweitert. So konnte gezeigt werden, ob eine vorliegende Obstruktion vollständig oder teilweise reversibel oder irreversibel ist. Bei dem Bronchospasmodysmetest bekam der Patient nach der ersten bodyplethysmographischen Untersuchung ein kurzwirksames β_2 -Sympathikomimetikum (in der Regel Salbutamol) verabreicht. Nach ca. zehn Minuten wurden alle Messungen erneut durchgeführt. Bei einer Normalisierung von Atemwegswiderstand oder Tiffeneau-Index wird von einer vollständigen Reversibilität ausgegangen. Verbessert sich hingegen die FEV1 um mehr als 15 % (und mindestens 200 ml) gegenüber dem Ausgangswert oder sinkt die Resistance um mindestens 50 % gegenüber dem Ursprungswert ab, so liegt eine partielle Reversibilität vor (Sorichter und Vogel 2008). Findet keine entsprechende Verbesserung der Lungenfunktionsparameter statt, wird die Obstruktion als irreversibel angesehen.

Im Gegensatz zum Asthmatiker liegt beim COPD-Patienten im Bronchospasmodysmetest meist keine oder eine eingeschränkte Reversibilität vor. Dieser Test gibt jedoch nur einen Hinweis und ermöglicht keine sichere Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen, da Asthmatiker im Laufe ihrer Erkrankung die vollständige Reversibilität verlieren können und auch bei manchen COPD-Patienten eine eindeutige Reversibilität nachgewiesen werden kann (Tashkin et al. 2008a, Vogelmeier et al. 2007).

Diffusionsuntersuchung. Die Diffusionsuntersuchung dient der Erkennung von Gasaustauschstörungen (Sorichter und Vogel 2008). Da Kohlenstoffdioxid (CO_2) wesentlich leichter als Sauerstoff durch die Wände der Alveolen diffundiert, werden Diffusionsstörungen in der Regel nur in Bezug auf den Sauerstoff klinisch relevant. In der vorliegenden Studie erfolgte die Diffusionsuntersuchung mittels der Single-Breath-Methode. Dieses Verfahren dient der Bestimmung des Transferfaktors (T_{LCO}), welcher die Kohlenmonoxid-Gasmenge angibt, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarluft und pulmonalem Kapillarblut die alveolo-kapilläre Membran passiert (Ulmer 2004). Da der T_{LCO} von der Größe des Alveolarraumes bzw. der ventilierten Gasmenge (V_A) abhängig ist, muss auch diese Größe bestimmt werden (Ulmer et al. 2001). Der Quotient aus T_{LCO} und V_A ist der Krogh-Index. Ist allein T_{LCO} vermindert und der Krogh-Index normal, so lässt sich auf eine verminderte Diffusionsfläche ohne Diffusionsstörung schließen (z. B. nach Resektion eines Lungenlappens). Ist jedoch der Krogh-Index vermindert, so liegt eine Diffusionsstörung vor (z. B. beim Lungenemphysem).

Die Diffusionsuntersuchung ist bei allen pulmonalen Erkrankungen indiziert, die mit einer Änderung der Diffusionstrecke oder der Diffusionsfläche einhergehen (Ferlinz 1992). Durch die progrediente Zerstörung der alveolären Septen beim Lungenemphysem ist die Gasaustauschfläche vermindert. Folge ist eine eingeschränkte Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (Matthys und Seeger 2002). Diese stellt eine wichtige Kenngröße bei der Analyse von Funktionseinschränkungen bei einem Lungenemphysem dar (Hughes und Pride 2001), da sie mit dem Schweregrad des Emphysems meist gut überein stimmt (Gevenois et al. 1995, Gould et al. 1991, McLean et al. 1992). Nach einer funktionellen Definition des Lungenemphysems der „American Thoracic Society“ aus dem Jahre 1985 gilt eine Abnahme der Diffusionskapazität (Krogh-Index) unter 80 % des Sollwertes mit gleichzeitigen Zeichen einer obstruktiven Lungenerkrankung ($\text{FEV}_1 < 80\%$ des Sollwertes oder Residualvolumen $> 120\%$ des Sollwertes) als Diagnosekriterium für ein Lungenemphysem (Snider et al. 1985).

Blutgasanalyse. Um die Effektivität des Gasaustausches in der Lunge zu kontrollieren wurde die Blutgasanalyse (BGA) aus arterialisiertem Kapillarblut durchgeführt. Hierbei werden unter anderem arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO_2) und die arterielle Wasserstoffionenkonzentration (pH) bestimmt (Sorichter und Vogel 2008).

Im Verlaufe vieler Erkrankungen (z. B. COPD) können Störungen der Atemmechanik durch Anpassungsvorgänge des Gasaustausches lange Zeit kompensiert werden. Daher ist die BGA für die Frühdiagnostik eher ungeeignet. In der Prognose dieser Erkrankungen ist die Betrachtung der Blutgase jedoch ein wichtiger Verlaufsparemeter. Sie liefert Informationen über Ventilations-, Diffusions- und Verteilungsstörungen, aber auch über extrapulmonale Störungen von Ventilation und/oder Säure-Basen-Haushalt.

Der Normwert für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ist abhängig von Lebensalter, Körpergewicht und Geschlecht. Die Streubreite liegt bei $\pm 20\%$. Liegt der PaO_2 -Wert unter 60 mmHg, so besteht die Gefahr der Entwicklung eines Cor pulmonale und die Indikation zur Sauerstofflangzeittherapie muss geprüft werden. Fällt der PaO_2 unter 30 mmHg, so besteht akute Lebensgefahr für den Patienten (Ulmer 2004). Sinkt der PaO_2 unter den berechneten individuellen Normwert, der PaCO_2 bleibt jedoch mit Werten zwischen 35 und 45 mmHg im Normbereich, so spricht man von einer respiratorischen Partialinsuffizienz mit Hypoxämie. Eine respiratorische Globalinsuffizienz mit Hypoxämie und Hyperkapnie hingegen liegt vor, wenn der PaO_2 unterhalb des Normwertes liegt und der PaCO_2 erhöht ist. Dieser Zustand ist Folge des Versagens der Atempumpe. In manchen Fällen versucht der Körper eine Hypoxämie durch Hyperventilation zu kompensieren, es kann eine Normoxämie vorgetäuscht werden. Daher wird die Anwendung einer Korrekturformel des PaO_2 -Wertes empfohlen:

$$\text{PaO}_{2\text{korrigiert}} = \text{PaO}_{2\text{Ist}} - 1,66 \times (40 - \text{PaCO}_2)$$

Diese Korrekturformel wurde beim Auftreten von PaCO_2 -Werten kleiner 40 mmHg in der vorliegenden Arbeit angewandt (Sorichter und Vogel 2008).

Der pH-Wert ist wichtig, um Aussagen über Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie deren Ursachen zu treffen (Ulmer 2004).

Bei einer latenten respiratorischen Insuffizienz treten signifikante Unterschiede der Blutgaskonzentrationen erst bei körperlicher Belastung auf. In der Diagnostik und Verlaufskontrolle der COPD und des Lungenemphysems kommt daher der 6-Minuten-Gehtest zum Einsatz. Im Anschluss an das 6-minütige Gehen wird die Gehstrecke ermittelt und Messungen von Herzfrequenz, Blutdruck und der kapillären BGA werden erneut durchgeführt. Der beschriebene Test wird vor allem zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes genutzt, ist aber auch prognostisch relevant (Becker et al. 2008).

In der Praxis hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit einer COPD und Lungenemphysem in der Regel eine respiratorische Partialinsuffizienz vorliegt. Ursache dafür ist die eingeschränkte Diffusionskapazität, die sich zunächst nur am verminderten Sauerstoffpartialdruck erkennen lässt. Erst bei stark fortgeschrittener Erkrankung ist auch die Diffusion von CO₂ betroffen. Bei diesen Patienten lässt sich dann eine respiratorische Globalinsuffizienz diagnostizieren.

3.2.4 Bildgebung und Echokardiographie

Mittels Röntgen-Thorax, Computertomographie und Echokardiographie wurde nach Zeichen eines Emphysems und nach einer Rechtsherzbelastung gesucht.

Röntgen-Thorax. Zur Erfassung des Lungenemphysems wurden die Röntgenaufnahmen des Thorax ausgewertet. Hinweise auf eine Lungenüberblähung geben tief stehende, abgeflachte und vermindert bewegliche Zwerchfelhälfen. Weiterhin wird im Seitenbild ein vergrößerter retrosternaler Raum deutlich. Größere Bullae können ebenfalls röntgenologisch diagnostiziert werden. Die Lunge erscheint durch eine Rarefizierung der Lungengefäße vermehrt Röntgenstrahlentransparent. Hat sich durch das Emphysem und die entsprechende Grunderkrankung eine Rechtsherzbelastung entwickelt, so lässt sich diese an einem vergrößerten Durchmesser der Pulmonalarterien erkennen. Zusätzlich wird die posterior-anteriore (pa) Aufnahme auf Seitengleichheit betrachtet, um ein unilaterales obstruktives Emphysem nicht zu übersehen.

Computertomographie. Für die sichere Diagnostik eines geringer ausgeprägten Lungenemphysems ist in der Regel ein Computertomogramm anzufertigen. Das CT ist die derzeit sensitivste Methode in der bildgebenden Emphysemdiagnostik. Als Äquivalent der Überblähung sieht man im CT einen Wechsel zwischen narbigen Verdichtungs- und Aufhellungszonen (Wichert 1992). Studien haben gezeigt, dass die CT-Dichte-Messung ein genaueres Maß als die FEV1 zur Kontrolle des Therapieverlaufes eines Lungenemphysems darstellt (Dirksen et al. 1997, Dirksen et al. 2009).

Mittels Röntgen- und CT-Aufnahmen wurden die Lokalisation und das Ausmaß des Lungenemphysems erfasst.

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist ein Untersuchungsverfahren, welches nicht-invasiv mithilfe von Ultraschall kardiale Strukturen in Größe und Bewegung darstellen kann

(Ferlinz 1992, Ferlinz 1994). Dieses Verfahren ist stark von den Fertigkeiten des Untersuchers abhängig.

Primäre Lungenparenchymerkrankungen rufen häufig eine pulmonale Hypertonie hervor. Darunter versteht man einen Anstieg des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes auf über 25 mmHg in Ruhe. Mittels Echokardiographie kann dieser Wert bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz abgeschätzt werden. Die Folge der erhöhten Druckwerte bei primären Erkrankungen der Lunge ist das Cor pulmonale (Rechtsherzbelastung), welches eine Hypertrophie mit oder ohne Dilatation des rechten Ventrikels aufweist (Strotmann 2007).

Die Echokardiographie wurde durchgeführt, um eine bestehende Rechtsherzbelastung zu erkennen. Die Diagnosekriterien für eine Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie sind:

- Ein vergrößerter Abstand zwischen Septum und vorderer Herzwand,
- „Paradoxe“ oder auch „invertierte“ Bewegung des Ventrikelseptums,
- Verdickte Wand oder erhöhtes Volumens des rechten Ventrikels und
- Ein pulmonal-arterieller Mitteldruck größer 25 mmHg in Ruhe (Ferlinz 1992).

Limitierend für die genaue Ultraschalluntersuchung ist eine thorakale Überblähung durch ein Lungenemphysem. Diese führt zu einer Reflexion des Ultraschalls in den betroffenen Bereichen (Ferlinz 1992).

3.2.5 Diagnosen und Therapie

Im fünften Abschnitt wurde erfasst, ob nach den Ergebnissen von Bildgebung und Echokardiographie ein Lungenemphysem bzw. Bronchiektasen diagnostiziert werden konnten. Im Anschluss daran erfolgte die Erfassung der weiteren Diagnosen der Patienten sowie der verordneten Medikamente im Untersuchungsbogen. Besonderes Augenmerk wurde auf die medikamentöse Therapie der COPD gelegt, indem insbesondere nach inhalativen und oralen Glukokortikoiden, kurz- und langwirksamen β 2-Sympathikomimetika, Parasympathikolytika und Kombinationspräparaten (langwirksames β 2-Sympathikomimetikum und inhalatives Glukokortikoid) gefragt wurde.

3.2.6 Laborwerte

Der sechste Abschnitt des Untersuchungsbogens diente der Erfassung von Alpha-1-Antitrypsin und C-reaktivem Protein (CrP) im Serum. Diese Untersuchungen wurden bei einigen Patienten mehrfach an unterschiedlichen Tagen durchgeführt um den Zusammenhang zwischen den beiden Laborparametern untersuchen zu können. Aus diesem Grund erfolgte wiederum die Erfassung des Untersuchungsdatums und ob sich der Patient stationär oder ambulant vorstellte. Des Weiteren wurde erneut nach den Parametern Fieber, Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Anfallsweise Atemnot, Husten und Auswurf gefragt und das Vorliegen eines Infektes notiert.

Alpha-1-Anitrypsin. Bei allen Studienpatienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme der Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegel im Serum bestimmt. Die Analyse erfolgte im Forschungslabor des Universitätsklinikums Jena durch Herrn Dr. Martin Förster und Frau Yvonne Schlenker. Die AAT-Konzentration wurde mittels AssayMax Human Alpha-1-Antitrypsin ELISA Kit der Firma ASSAYPRO gemessen, dessen Normbereich zwischen 1,5 g/l und 3,5 g/l (20-48 μ M) liegt. Der verwendete Kit besteht aus einer 96-well-Mikrotiterplatte, welche mit einem Antikörper gegen AAT bereits vorbeschichtet ist. Als Probe wurde das Patientenserum verwendet, welches aus Blut durch Zentrifugation gewonnen wurde. Das Serum wurde auf dem kommerziell erworbenen Kit aufgetragen. Als zweiter Antikörper wurde ein Streptavidin-Peroxidase-Konjugat zugegeben, welches im Anschluss mittels eines Peroxidase-Enzym-Substrates markiert wurde. Dieses chromogene Substrat führte zu einer Farbreaktion, dessen Intensität proportional der AAT-Serumkonzentration war.

Alpha-1-Antitrypsin Geno- und Phänotypisierung. Die vorliegende Literatur zu AAT-Mutationen und den AAT-Serumspiegeln der einzelnen Phänotypen zeigt, dass neben den homozygoten, auch die heterozygoten Mutations-Träger in der Regel keine AAT-Serumwerte über 2 g/l aufweisen (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981, Wencker et al. 2002). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit bei allen Patienten mit einem AAT-Serumspiegel von unter 2 g/l ein AlphaKit[®] zur Geno- bzw. Phänotypisierung durchgeführt. So sollte garantiert werden, dass neben den homozygoten auch die heterozygoten AAT-Mangel-Allel-Träger erfasst werden. Die Geno- bzw. Phänotypisierung erfolgte durch das Labor des Universitätsklinikums Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Bals anhand der Analyse von Trockenblut auf speziellen Testkarten des AlphaKits[®]. Im

ersten Schritt erfolgte die Genotypisierung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) um herauszufinden, ob bei dem jeweiligen Patienten ein Z- oder S- Allel vorkommt. Zeigten sich in der darauf folgenden Ergebnisdarstellung in der Agarose-Gelelektrophorese spezifische Banden oder fanden sich andere Hinweise auf einen genetisch bedingten AAT-Mangel, wie z. B. eine typische Patientenanamnese oder sehr geringe AAT-Serumspiegel, so wurde zusätzlich eine isoelektrische Fokussierung (IEF) zur Phänotypisierung der Patientenprobe durchgeführt. Lieferten PCR und IEF keine eindeutigen Ergebnisse oder lagen aufgrund dieser Methoden Anhaltspunkte für eine seltene AAT-Mutation vor, so erfolgte die direkte Gensequenzierung aus dem Patientenserum (Bals et al. 2007).

Die Studie wurde durch die Firma Talecris Biotherapeutics GmbH gefördert.

C-reaktives Protein. Ferner erfolgte die Bestimmung des CrP-Wertes im Routinelabor. Bei erhöhtem CRP ($> 7,5$ mg/l) wurde, wenn möglich, eine erneute Bestimmung von AAT-Serumspiegel und CrP nach Normalisierung des CrP-Wertes vorgenommen, um einen durch die koexistente Entzündung gegebenenfalls modifizierten Alpha-1-Antitrypsinmangel nicht zu übersehen.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics® Version 17.0 für Windows® von SPSS Inc., in welches sämtliche Daten des beschriebenen Anamnese- und Untersuchungsbogens in eine Datentabelle übertragen wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Symptome und klinische Präsentation der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Die vorliegende Arbeit zum Screening von COPD-Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel umfasste die Untersuchung von 130 Patienten. Davon wurden 18 Patienten vom Screening ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Weitere sieben Patienten wurden aufgrund von Tod (n=3) oder Ablehnung der genetischen Untersuchung mittels AlphaKit® (n=4) ausgeschlossen. Die verbleibenden 105 (102 stationäre, 3 ambulante) COPD-Patienten mit oder ohne Lungenemphysem, die sich im Zeitraum zwischen Juli 2009 und Februar 2010 zur Behandlung im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie der Universitätsklinik Jena vorstellten wurden in die vorliegende Screening-Studie von COPD-Patienten auf AAT-Mangel und die folgende Datenauswertung eingeschlossen (Abb. 5).

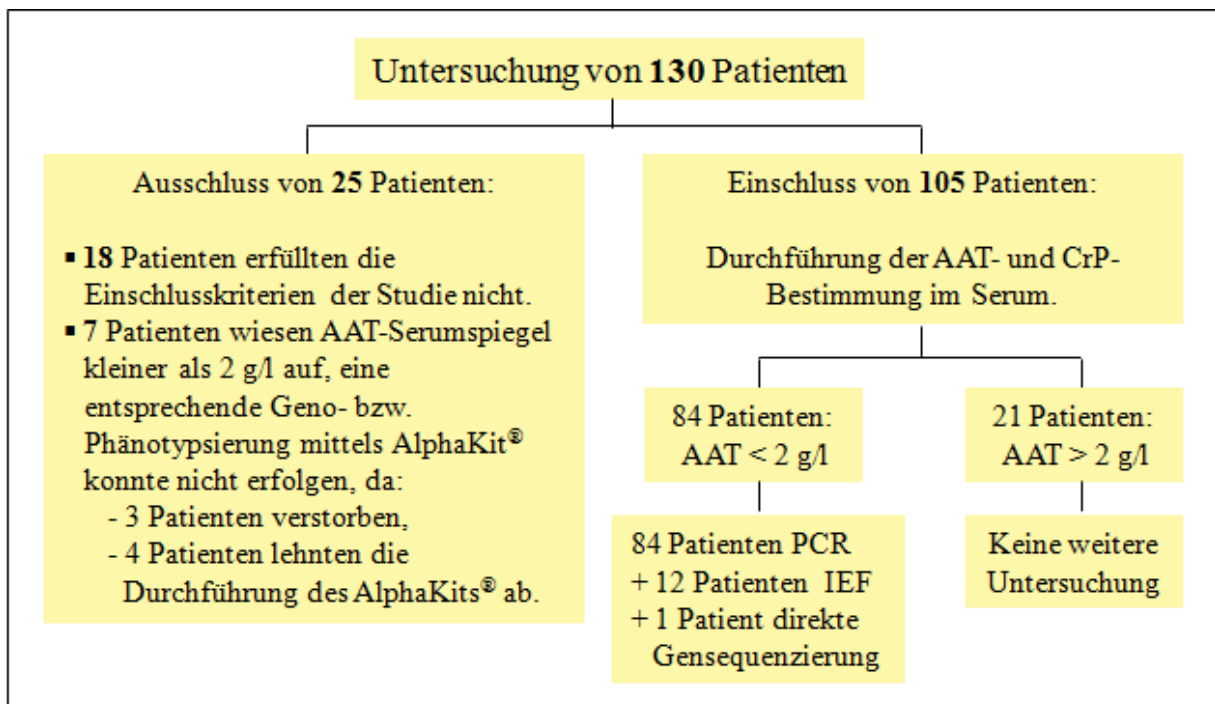


Abbildung 5: Patientenauswahl für das Screening von COPD-Patienten auf AAT-Mangel.

Die Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt im Alter zwischen 37 und 89 Jahren (medianes Alter: 68 Jahre). Die genaue Altersverteilung ist Abbildung 6 zu entnehmen. Gescreent wurden insgesamt 80 Männer und 25 Frauen.

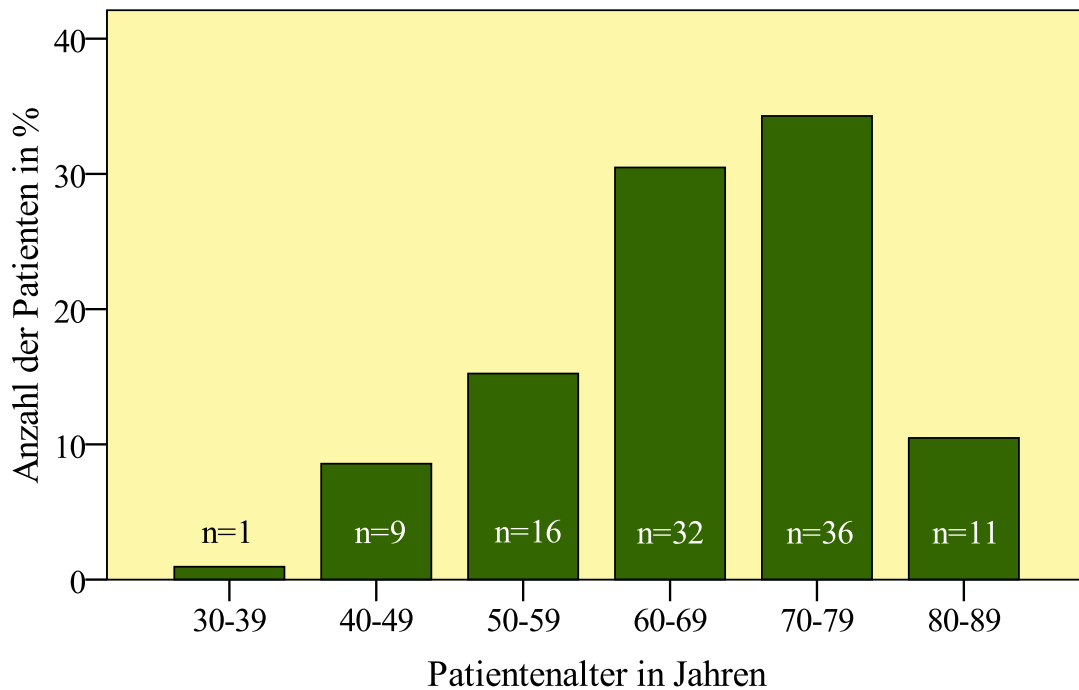


Abbildung 6: Altersverteilung der 105 Patienten.

Anamnese und Risikofaktoren. Unter den 105 Patienten waren 21 Patienten (20 %) aktuelle Raucher, 74 (70,5 %) Ex-Raucher und 10 Patienten (9,5 %) haben niemals regelmäßig Tabakprodukte konsumiert. Das Ausmaß des Nikotinabusus (in Packungsjahren) bei Rauchern und Ex-Rauchern ist Abbildung 7 zu entnehmen. Einer der Raucher konnte keine Angabe zu den Packungsjahren machen. Es fällt auf, dass ungefähr die Hälfte der Patienten mit einer positiven Raucheranamnese 20 bis 40 Packungsjahre aufwiesen.

Bei 44 Patienten (41,9 %) konnte eine berufliche Staubbelastrung festgestellt werden. In 22 Fällen wurde die Belastung mit Baustäuben genannt. Zehn Patienten hatten beruflich Kontakt mit Asbeststäuben, sechs Patienten mit Kohlestaub. Des Weiteren wurden vereinzelt Staubbelastrungen durch Stäube in der Landwirtschaft (n=3), der Bäckerei (n=1) oder im Chemielabor (n=1) sowie Feinstaub (n=2), Bleistäube (n=1) und Glasstaub (n=1) genannt.

In der Anamnese gaben 20 Patienten (19,0 %) Allergien an. Hierunter wurde fünfmal eine Allergie auf bestimmte Medikamente angegeben. Jeweils drei Patienten hatten eine Allergie auf Pflaster, Pollen, Wespengift oder gegen Kontrastmittel. Eine Hausstaubmilbenallergie war in zwei Fällen zu verzeichnen. Eine Allergie gegen Katzenhaar, Gummi, Lebensmittel und Stofffasern wurde von jeweils einem Patienten genannt. Lediglich einer der Studienpatienten fiel mit einer Vielzahl verschiedener Allergien auf.

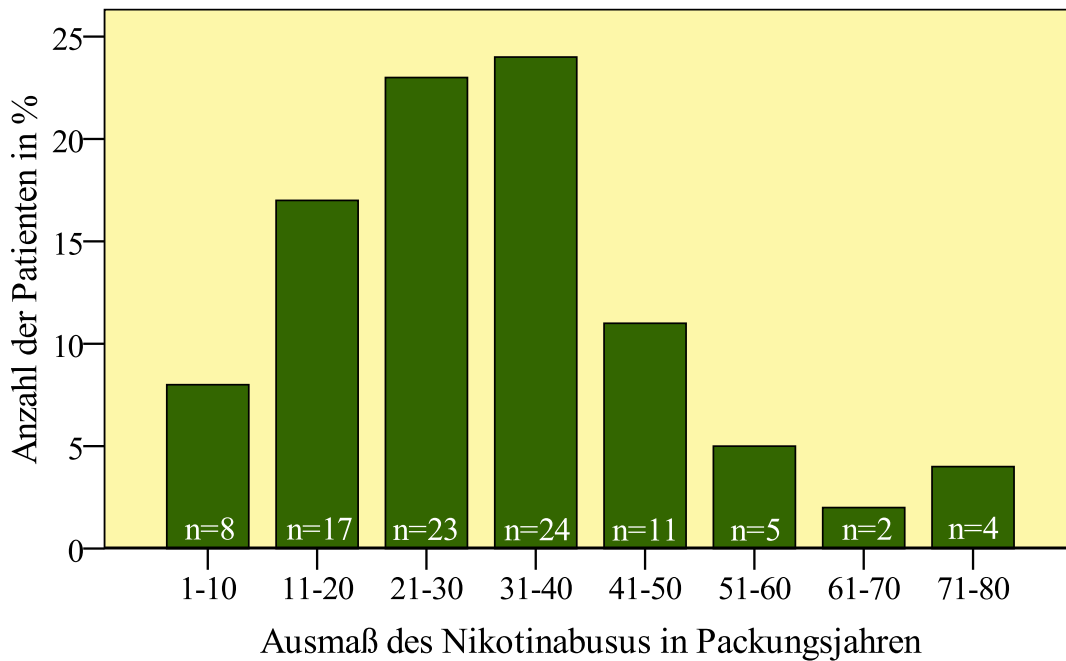


Abbildung 7: Ausmaß des Nikotinabusus in Packungsjahren bei 94 Patienten.

Die Frage nach Hautveränderungen im Sinne einer Panniculitis wurde von allen 105 Patienten verneint.

In Bezug auf Lebererkrankungen konnte bei einem Patienten ein postnataler Ikterus unbekannter Ursache anamnestisch eruiert werden. Außerdem hatte ein Patient eine Leberzirrhose.

Zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung und Blutentnahme zeigten 49 der 105 Patienten (46,7 %) Zeichen eines Infektes (Fieber, Husten mit grünem/gelbem Auswurf, CrP größer 7,5 mg/l).

Über eine Ruhedyspnoe klagten 36 Patienten (34,3 %). Eine Belastungsdyspnoe wurde sogar in 95 Fällen (90,5 %) angegeben. Anfallsweise Atemnot trat bei acht Patienten (7,6 %) auf. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten 66 Patienten (62,9 %) Husten – in 51 Fällen mit Auswurf.

Die Patienten wurden ebenfalls nach dem Zeitpunkt der ersten Symptome der COPD (chronischer Husten mit oder ohne Auswurf, Belastungsdyspnoe) befragt (Abb. 8). Dabei war auffällig, dass nur 24 Patienten (22,9%) die Symptome innerhalb des letzten Jahres entwickelt haben und 26 Patienten (24,8 %) bereits über zehn Jahre typische Symptome der COPD

aufwiesen. Fünf Patienten konnten keine genauen Angaben über den Zeitpunkt der ersten COPD-Symptome machen.

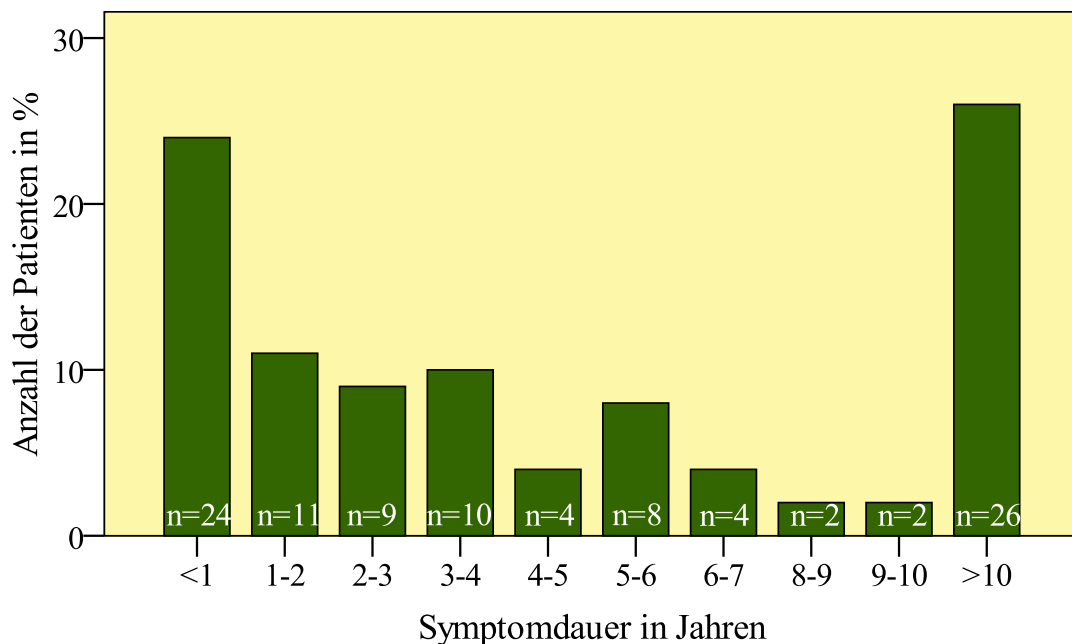


Abbildung 8: Dauer der COPD-Symptome bei 100 Patienten.

In 38 Fällen (36,2 %) erhielten die Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie. Bei 17 Patienten (45,0 %) war diese Therapiemaßnahme innerhalb des letzten Jahres neu verordnet worden. 18 Patienten erhielten bereits seit 1-5 Jahren eine Sauerstofflangzeittherapie und 3 Patienten nutzen seit über fünf Jahren regelmäßig ein Sauerstoffgerät.

In der Familienanamnese waren bei keinem der Patienten ein genetisch bedingter AAT-Mangel oder eine Hautveränderung im Sinne einer Panniculitis bei Eltern, Geschwistern, Großeltern oder Kindern bekannt. Familiäre Lungenerkrankungen (z. B. COPD, Asthma, Bronchialkarzinom) konnten bei 33 Patienten (31,4 %) erfragt werden. Allergien in der Familie wurden von vier Patienten (3,8 %) angeführt. Des Weiteren waren bei zwei Patienten (1,9 %) Lebererkrankungen in der Familie bekannt.

Körperliche Untersuchung. Die Perkussion der Lunge ergab bei 96 Patienten (91,4 %) einen hypersonoren Klopfschall. In acht Fällen (7,6 %) wurde ein sonorer und in einem Fall (1,0 %) ein einseitig gedämpfter Klopfschall dokumentiert (Abb. 9).

Auskultatorisch zeigte sich bei allen 105 Patienten ein vesikuläres Atemgeräusch. 33 Patienten (31,4 %) hatten trockene, 18 Patienten (17,1 %) feuchte Nebengeräusche. Die Übrigen 51,5 % zeigten keinerlei Nebengeräusche.

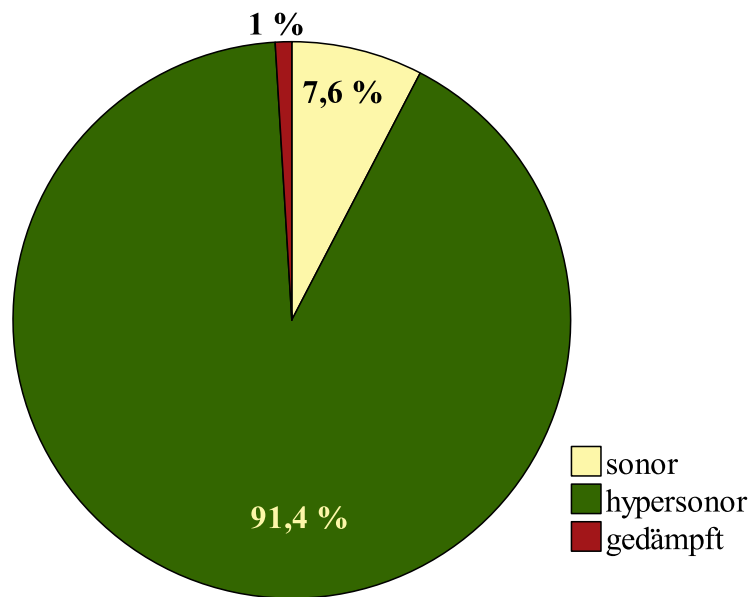


Abbildung 9: Darstellung der Qualität des Klopfschalls bei 105 Patienten.

Als Zeichen einer chronischen Hypoxämie infolge der Lungenerkrankung wiesen 70 der 105 Patienten (66,7 %) Uhrglasnägel und 48 (45,7 %) Trommelschlegelfinger auf.

4.2 Häufigkeit der verschiedenen Schweregrade der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Bodyplethysmographie. Eine Lungenfunktionsuntersuchung in Form der Bodyplethysmographie lag bei 97 (92,4 %) Patienten vor. Bei den verbleibenden acht Patienten war keine Lungenfunktionsuntersuchung auf Grund der fortgeschrittenen Erkrankung mit reduziertem Allgemeinzustand möglich. Es wurden in der Bodyplethysmographie insbesondere die Werte der FEV1 in % vom Sollwert betrachtet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden diese Ergebnisse in Abbildung 10 gruppiert dargestellt. Der Median der FEV1 in % des Sollwertes lag bei 46 %. Des Weiteren ist zu erkennen, dass 17 Patienten eine FEV1 geringer als 30 % des Sollwertes und somit eine massive respiratorische Einschränkung aufwiesen. 13 Patienten hatten einen FEV1-Wert, der über 80 % des Sollwertes lag.

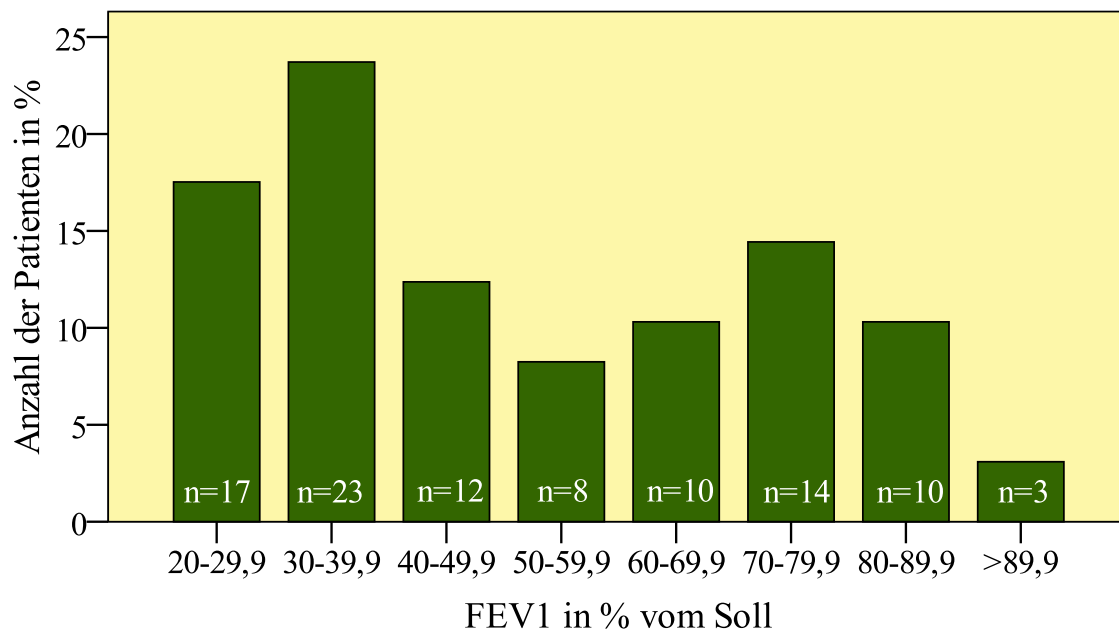


Abbildung 10: FEV1 in % vom Sollwert (in Zehnerschritten gruppiert) bei 97 Patienten.

Entsprechend der GOLD-Klassifikation ließen sich die Patienten anhand der FEV1 in % vom Sollwert, der Symptomatik bzw. des Vorliegens einer chronisch respiratorischen Insuffizienz den COPD-Schweregraden I bis IV zuordnen. Wie in Abbildung 11 dargestellt, konnten 14 Patienten (13,3 %) dem COPD-Schweregrad I, 26 Patienten (24,8 %) dem COPD-Schweregrad II, 19 Patienten (18,1 %) dem COPD-Schweregrad III und 46 Patienten (43,8 %) dem COPD-Schweregrad IV zugeordnet werden.

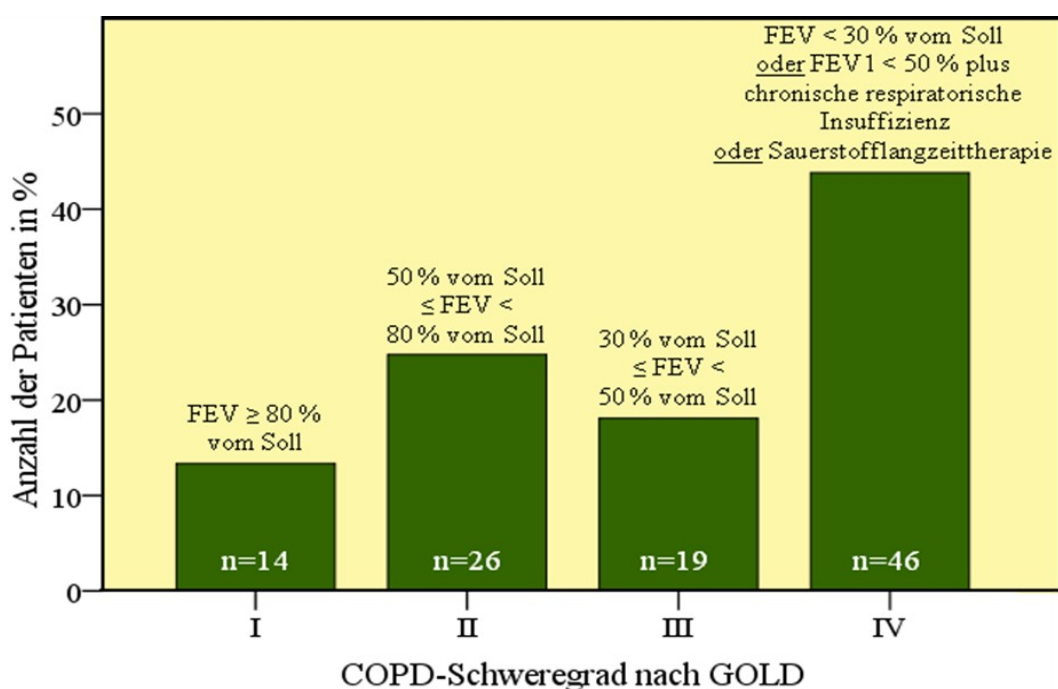


Abbildung 11: Verteilung der COPD-Schweregrade nach GOLD bei 105 Patienten.

Weiterhin wurde der FEV1-Verlust pro Jahr betrachtet. Diese Untersuchung erfolgte jedoch nur bei 40 Patienten, da lediglich von diesen eine vergleichbare Voruntersuchung vorlag. 14 der Patienten zeigten einen FEV1-Verlust von über 100 ml in einem Jahr. Darunter fielen zehn Patienten mit einem FEV1-Verlust zwischen 100 und 500 ml/Jahr und vier Patienten mit einem FEV1-Verlust über 500 ml/Jahr auf. Der Mediane FEV1-Verlust lag bei 252 ml/Jahr an.

Die Auswertung der einzelnen Parameter der Bodyplethysmographie von 97 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Die FEV1 und auch die Vitalkapazität in % der Sollwerte sind stark vermindert. Der Median des Tiffeneau-Index liegt bei 57,7. Residualvolumen und Resistance sind als Zeichen der obstruktiven Lungenerkrankung weit über die individuellen Sollwerte erhöht. Die totale Lungkapazität in % vom Sollwert hatte ihren Median bei 106,5 %.

Tabelle 5: Medianwerte und Spannweite der Lungenfunktionsparameter (n = 97).

Lungenfunktionsparameter	Median (Spannweite)	Lungenfunktionsparameter	Median (Spannweite)
FEV1 in l	1,3 (0,5-3,2)	FEV in % vom Soll	46,0 (20,4-93,0)
Vitalkapazität in l	2,5 (0,9-7,1)	Vitalkapazität in % vom Soll	71,1 (22,1-155,6)
FEV in % VC (Tiffeneau-Index)	57,7 (28,6-127,8)		
Totale Lungkapazität in l	6,2 (2,6-12,5)	Totale Lungkapazität in % vom Soll	106,5 (57,4-167,4)
Residualvolumen in l	3,5 (1,3-9,8)	Residualvolumen in % vom Soll	155,8 (57,5-409,6)
Resistance in kPa*s/l	0,6 (0,1-1,5)	Resistance in % vom Soll	187,4 (36,7-502,6)

FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, VC = Vitalkapazität.

Bronchospasmodysmetest. Bei 78 Patienten lag zusätzlich ein Bronchospasmodysmetest vor. Bei diesen Patienten erhöhte sich der Median der FEV1 auf 108,4 % des Ausgangswertes und der Median der Resistance sank auf 82,5 % des vorherigen Messwertes. Bei der Auswertung der einzelnen Patienten zeigten 49 Patienten (46,7 %) keine Reversibilität. In 11 Fällen (10,5 %) lag eine partielle Reversibilität vor, d.h. die FEV1 stieg nach Gabe von Salbutamol auf 115 % des Ausgangswertes an oder die Resistance sank auf unter 50 % des vorherigen Messwertes ab. Eine komplette Reversibilität wiesen 18 Patienten (17,1 %) auf. Bei 25,7 % der 105 gescreenten Patienten lag kein Bronchospasmodysmetest vor (Abb. 12).

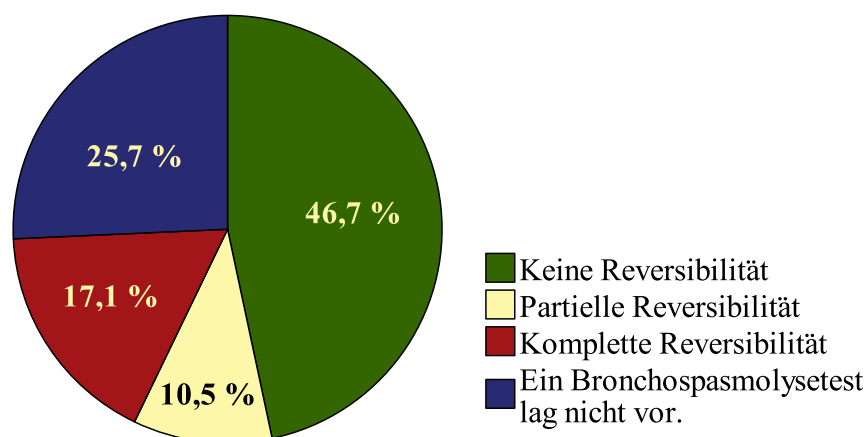


Abbildung 12: Reversibilität der Bronchialobstruktion nach Bronchospasmodolysetest bei 105 Patienten.

Blutgasanalyse. In der Blutgasanalyse der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten lag unter Ruhebedingungen der Median des pH-Wertes bei 7,4. Der mediane PaO_2 lag bei 58,7 mmHg (mediane Untergrenze der individuellen Sollwerte: 73,9 mmHg) und der mediane PaCO_2 bei 39,6 mmHg. Anhand der beschriebenen Ergebnisse der kapillären Blutgasanalyse zeigte sich insgesamt bei 79 Patienten (75,2 %) eine respiratorische Partialinsuffizienz und bei 25 Patienten (23,8 %) eine respiratorische Globalinsuffizienz. Ein Patient wies keine respiratorische Insuffizienz auf. Bei 58 Patienten war eine erneute Blutgasanalyse nach dem 6-Minuten-Gehtest möglich. Im Ergebnis zeigte sich der mediane pH-Wert nach Belastung unverändert bei 7,4. Des Weiteren erhöhte sich der Median des PaO_2 von 60,0 mmHg auf 64,8 mmHg. Der Median des PaCO_2 sank von 39,2 mmHg in Ruhe auf 38,8 mmHg nach dem 6-Minuten-Gehtest ab.

Diffusionsuntersuchung. Die Diffusionsuntersuchung (Single-Breath-Methode) lag bei 84 der 105 Patienten vor. Die Ergebnisse der einzelnen Diffusionsparameter sind Tabelle 6 zu entnehmen. Der Median des Krogh-Index lag bei 61,0 %. Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten fiel bei 65 Patienten (77,4 %) ein Krogh-Index unter 80 % des individuellen Sollwertes als Zeichen eines Lungenemphysems auf.

Tabelle 6: Median und Spannweite der einzelnen Diffusionsparameter bei 78 Patienten.

Diffusionsparameter	Median (Spannweite)
Transferfaktor für Kohlenmonoxid (T_{LCO}) in % vom Soll	47,9 (12,4-96,9)
Ventiliertes Volumen (V_A) in % vom Soll	73,6 (25,2-111,7)
T_{LCO}/V_A in mmol/min/kPa/l	0,8 (0,2-1,8)
T_{LCO}/V_A (Krogh-Index) in % vom Soll	61,0 (16,7-138,8)

4.3 Auswertung von Bildgebung und Echokardiographie

Röntgen-Thorax. Ein Röntgen-Thorax lag bei 99 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten vor. Die Auswertung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen zeigte insgesamt bei 7 Patienten ein basales Lungenemphysem und bei 30 Patienten ein nicht-basales Lungenemphysem. In Abbildung 13 sind die Röntgenbilder eines 72-jährigen Patienten mit COPD und Lungenemphysem sowie einer heterozygoten AAT-Mutation (MS-Phänotyp) dargestellt. Da das Vorkommen einer heterozygoten S-Mutation in der Regel kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Lungenemphysems ausweist, ist die Entwicklung des Lungenemphysems bei diesem Patienten vermutlich auf den chronischen Tabakkonsum von 40 Packungsjahren zurückzuführen. Der Patient stellte sich unter Verdacht auf eine pulmonale Raumforderung stationär vor. Er klagte über eine Belastungsdyspnoe. In der aktuellen Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt sich ein ausgeprägtes Lungenemphysem mit abgeflachten Zwerchfellkuppeln beidseits und horizontal verlaufenden Rippen, beidseitigem Zwerchfell-Tiefstand und deutlich vermehrter Strahlentransparenz.

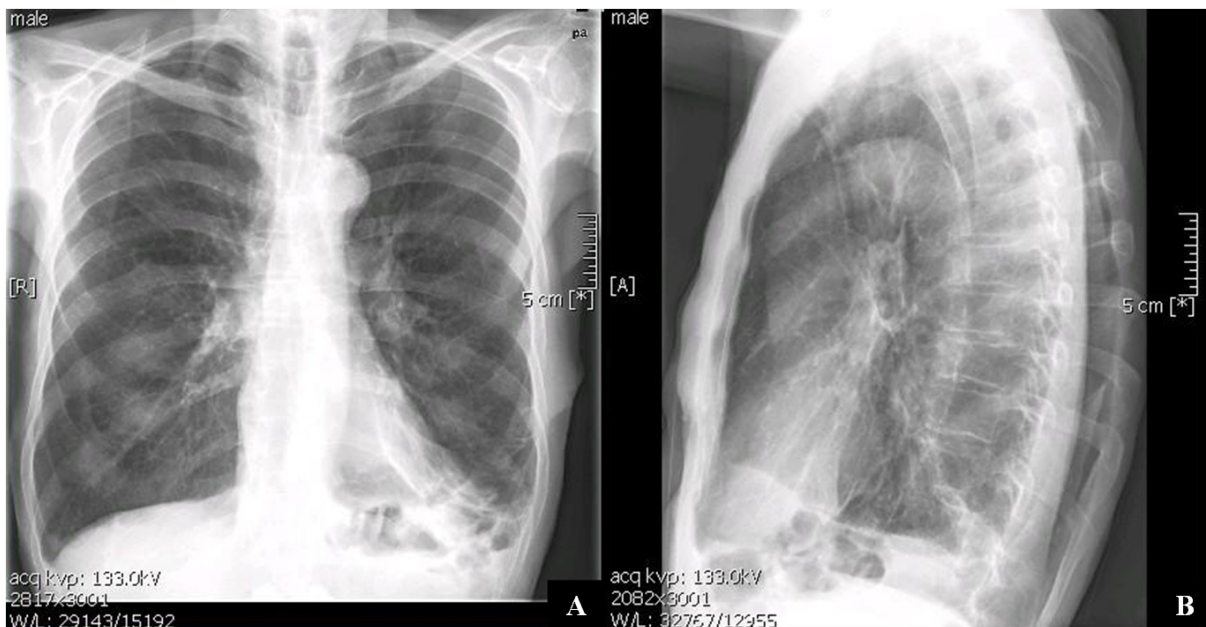


Abbildung 13: Röntgen-Thorax in zwei Ebenen eines Patienten mit AAT-Mutation (PiMS).

Computertomographie. CT-Befunde lagen bei 53 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten vor. Es stellte sich insgesamt bei 5 Patienten ein basales und bei 20 Patienten ein nicht-basales Lungenemphysem dar. Weiterhin zeigten sich bei sechs Patienten Bronchiektasen. Abbildung 14 zeigt die CT-Bilder eines 69-jährigen Patienten mit COPD und Lungenemphysem bei homozygotem schwerem Alpha-1-Antitrypsinmangel (ZZ-Phänotyp).

Der Patient stellte sich mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer infek-exazerbierten COPD Schweregrad IV vor. Er klagte über Ruhe- und Belastungsdyspnoe sowie Husten ohne Auswurf. In der aktuellen Bildgebung zeigte sich ein basales Lungenemphysem mit Bullabildung und linksseitigen Bronchiektasen.

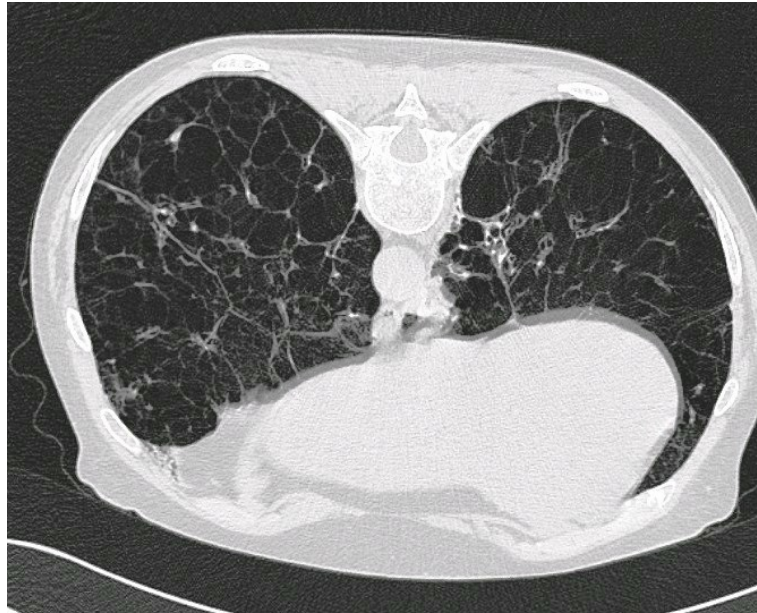


Abbildung 14: Computertomogramm eines Patienten mit schwerem AAT-Mangel (PiZZ).

In der Zusammenschau von Röntgen-Thorax und CT-Thorax ließ sich insgesamt bei 46 von 100 Patienten bildgebend ein Lungenemphysem diagnostizieren. In Tabelle 7 sind diese Ergebnisse gesondert nach Patienten mit bzw. ohne AAT-Mutationen aufgeführt. Unter den COPD-Patienten erlitten jene mit AAT-Mutationen ebenso häufig ein Lungenemphysem wie jene ohne AAT-Mutationen (45,5 % bzw. 46,0 %). Ein basales Lungenemphysem hingegen trat bei den Patienten mit AAT-Mutationen deutlich häufiger auf als unter den Patienten ohne diese genetische Veränderung (18,2 % gegenüber 6,7 %). Bei fünf Patienten lagen keine Röntgen- oder CT-Aufnahmen vor.

Tabelle 7: Ergebnisse von Röntgen- und CT-Untersuchungen bei 100 Patienten.

	Basales Lungenemphysem	Nicht-basales Lungenemphysem	Kein Lungenemphysem
Patienten mit AAT-Mutationen (n=11)	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)	6 (54,4 %)
Patienten ohne AAT-Mutationen (n=89)	6 (6,7 %)	35 (39,3 %)	48 (54,0 %)

Echokardiographie. Ein Echokardiographie-Befund lag bei 61 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten vor. Bei 24 dieser Patienten konnte eine Rechtsherzbelastung diagnostiziert werden.

4.4 Medikation

Bei allen 105 Patienten wurde anamnestisch die COPD-Medikation erfasst (Abb. 15). Am häufigsten wurden Parasympathikolytika eingesetzt, welche 76 Patienten (72,4 %) erhielten. An zweiter Stelle kamen Kombinationspräparate aus langwirksamen β 2-Sympathikomimetikum und inhalativem Glukokortikoid bei 61 Patienten (58,1 %) zum Einsatz.

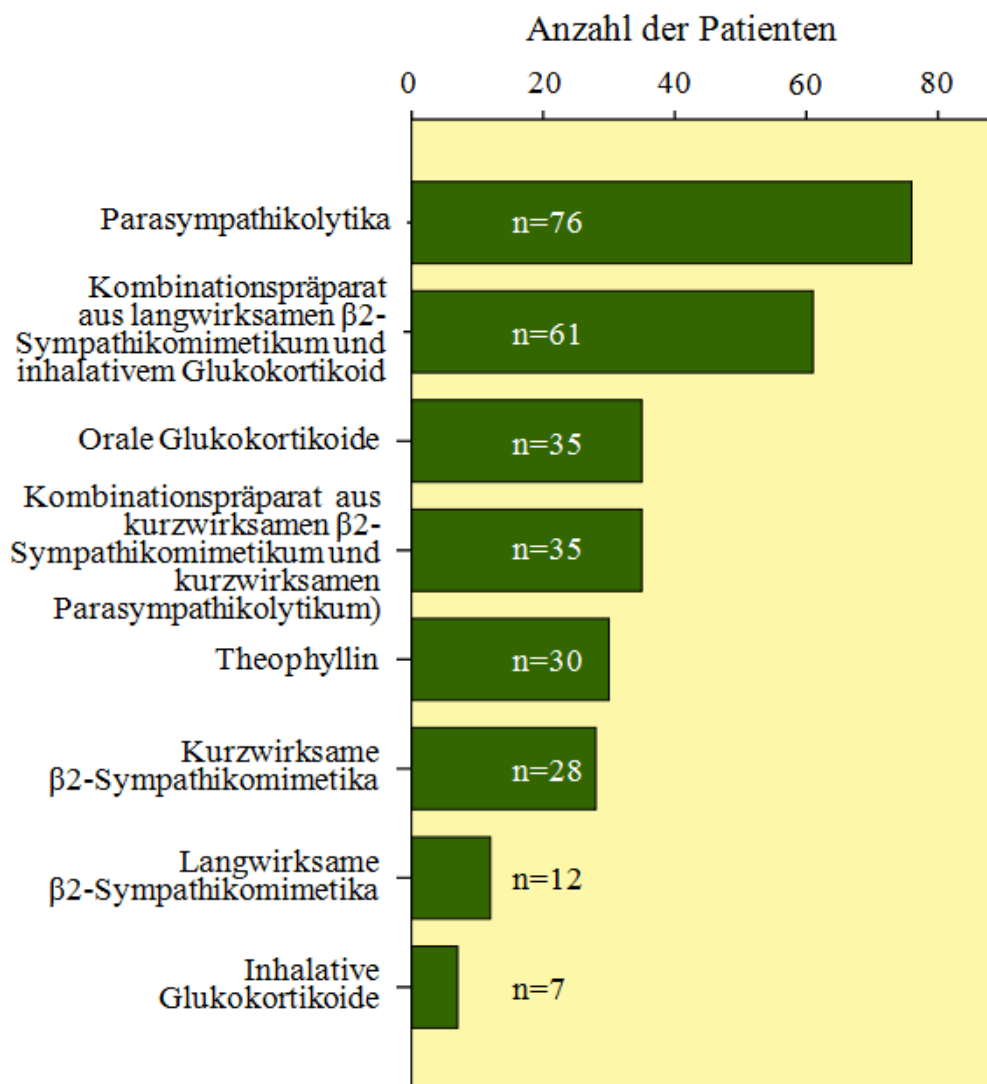


Abbildung 15: COPD-Medikation der 105 gescreenten Patienten (Mehrfachnennung möglich) .

Mit einer Häufigkeit von jeweils 35 (33,3 %) kamen orale Glukokortikoide und Kombinationspräparate aus kurzwirksamen β 2-Sympathikomimetikum und kurzwirksamen Parasympathikolytikum zum Einsatz, wobei die oralen Glukokortikoide nur vorübergehend verabreicht wurden. In fast 30 % der Fälle bekamen die Patienten Theophyllin beziehungsweise kurzwirksame β 2-Sympathikomimetika verordnet. Am seltensten wurden langwirksame β 2-Sympathikomimetika und inhalative Glukokortikoide als Einzelpräparate in der COPD-Therapie genutzt.

Aufgrund verschiedener Komorbiditäten erhielten die Patienten eine Vielzahl weiterer Medikamente. Im Rahmen der Studie wurde die weitere wichtige Medikation der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten COPD-Patienten erfasst (Abb. 16).

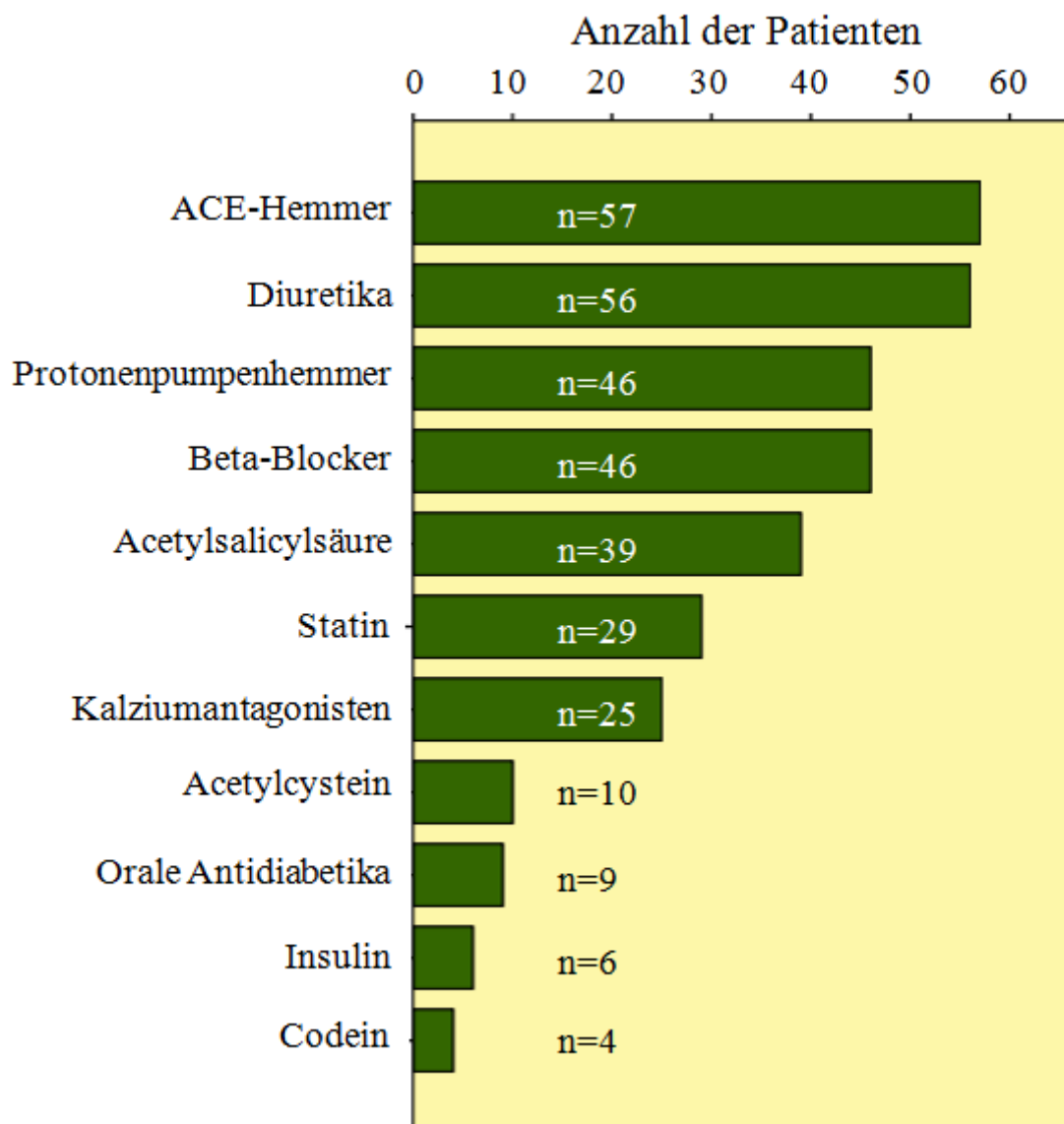


Abbildung 16: Weitere Medikation der 105 gescreenten Patienten (Mehrfachnennung möglich).

57 Patienten (54,3 %) erhielten ACE-Hemmer (Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme), 56 Patienten (53,3 %) Diuretika und jeweils 46 Patienten (43,8 %) Protonenpumpenhemmer beziehungsweise Beta-Blocker. Auf Platz 5 lag Acetylsalicylsäure, welche bei 39 der Patienten (37,1 %) verordnet wurde. Es zeigt sich, dass die weitere Medikation im Wesentlichen antihypertensive Medikamente umfasste.

4.5 Komorbidität der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Im Untersuchungsbogen wurde außerdem die Komorbidität der Patienten, insbesondere in Bezug auf das Herz-Kreislauf-System und Diabetes mellitus erfasst. Wie in Tabelle 8 dargestellt, war die arterielle Hypertonie mit Abstand die häufigste Komorbidität, die bei über der Hälfte der Patienten vorlag.

Tabelle 8: Komorbidität der 105 gescreenten Patienten (Mehrfachnennung möglich).

Diagnose	Anzahl der Patienten
Arterielle Hypertonie	68 (64,8 %)
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	22 (21,0 %)
Diabetes mellitus	19 (18,1 %)
Herzinsuffizienz	16 (15,2 %)
Koronare Herzkrankheit	16 (15,2 %)
Vorhofflimmern	14 (13,3 %)
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	14 (13,3 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	10 (9,5 %)
Myokardinfarkt	10 (9,5 %)
Obstruktive Schlafapnoe	8 (7,6 %)
Apoplex	7 (6,6 %)
Pulmonale Hypertonie / Cor pulmonale	7 (6,6 %)
Trikuspidalinsuffizienz	5 (4,8 %)
Bronchiolitis obliterans	3 (2,9 %)
Kardiale Dekompensation	2 (1,9 %)
Ischämische Kardiomyopathie	2 (1,9 %)
Lungenfibrose	1 (1,0 %)
Verdacht auf Bronchial-Karzinom (Abklärung nicht gewünscht)	1 (1,0 %)

Des Weiteren war auffällig, dass 36 Patienten (34,3 %) an einem Bronchialkarzinom erkrankt waren. So hatten 22 Patienten (21,0 %) ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom und 14 Patienten (13,3 %) ein kleinzelliges Bronchialkarzinom. Weitere häufige Diagnosen waren Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit sowie Vorhofflimmern.

4.6 Häufigkeit des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels unter den Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Die Alpha-1-Antitrypsin-Bestimmung im Serum wurde bei jedem Patienten am Untersuchungstag durchgeführt. Da in der Regel weder Patienten mit homozygoten noch mit heterozygoten AAT-Mutationen AAT-Serumwerte von größer 2 g/l aufweisen (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981, Wencker et al. 2002), erfolgte bei allen Patienten mit AAT-Serumwerten kleiner 2 g/l zusätzlich die genetische Testung mittels AlphaKit® aus Marburg, um alle Patienten mit AAT-Mangel-Allelen zu erfassen. Die Ergebnisse der Bestimmung der AAT-Serumwerte sind in Abbildung 17 dargestellt. Der Median der AAT-Spiegel im Serum aller 105 Patienten lag bei 1,58 g/l und somit im unteren Normbereich (1,50-3,50 g/l). Bei Betrachtung der einzelnen Patienten war jedoch auffällig, dass 47 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten AAT-Serumspiegel kleiner 1,50 g/l aufwiesen, das heißt bei 44,8 % der Patienten lag der AAT-Wert unterhalb des Normbereiches.

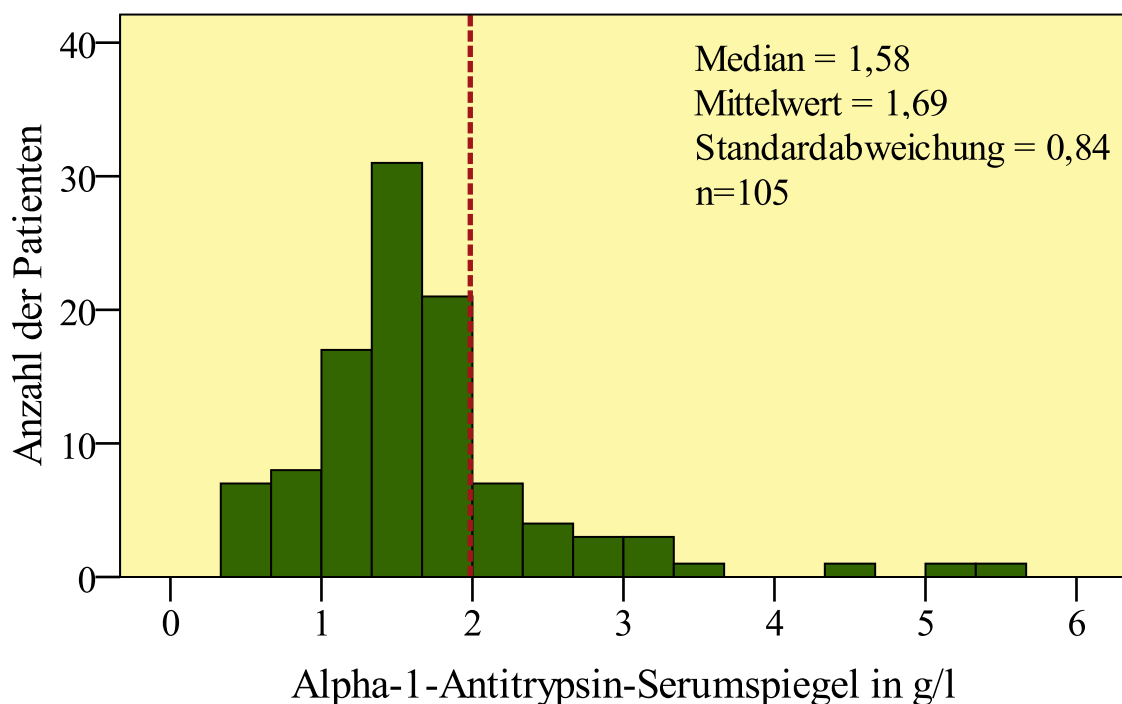


Abbildung 17: Alpha-1-Antitrypsin-Werte im Serum der 105 gescreenten Patienten.

Rote Linie = Grenze für die Durchführung des AlphaKits®.

Bei 84 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten (80,0 %) lag der AAT-Spiegel im Serum unter 2 g/l. Es erfolgte deshalb die weitere genetische Testung mittels des AlphaKits®. Zunächst wurde bei allen 84 Patienten eine PCR durchgeführt. Das Ergebnis

dieser Untersuchung zeigte bei 72 Patienten kein Vorliegen von Z- oder S-Allelen. Die PCR der anderen zwölf Patienten hingegen ergab Hinweise auf das Vorkommen von Z- oder S-Allelen. Daher erfolgte bei diesen zwölf Patienten zusätzlich eine isoelektrische Fokussierung zur Phänotypisierung. Als Resultat dieser Untersuchung zeigten sich bei elf Patienten Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen. Darunter befand sich ein Patient mit einem homozygoten PiZZ-Phänotyp. Weiterhin lagen bei sechs Patienten ein heterozygoter PiMS-Phänotyp und bei vier Patienten ein PiMZ-Phänotyp vor. Bei einem der Patienten mit PiMZ bestand bereits vor der genetischen Untersuchung der Verdacht auf einen AAT-Mangel. Bei einem der Patienten mit PiMS erfolgte aufgrund inkongruenter Ergebnisse von PCR und IEF zusätzlich eine direkte Gensequenzierung aus dem Serum, um einen selteneren AAT-Mangel-Phänotyp auszuschließen. Das Ergebnis dieser erweiterten Diagnostik ergab das Vorliegen eines PiMS-Phänotyps. In Abbildung 18 sind die Serumwerte der elf Patienten mit AAT-Mangel in Abhängigkeit der jeweiligen AAT-Mangelvariante dargestellt und in Tabelle 9 sind die Patienten-Charakteristika sowie die erhobenen Befunde der elf Patienten mit AAT-Mutationen aufgeführt.

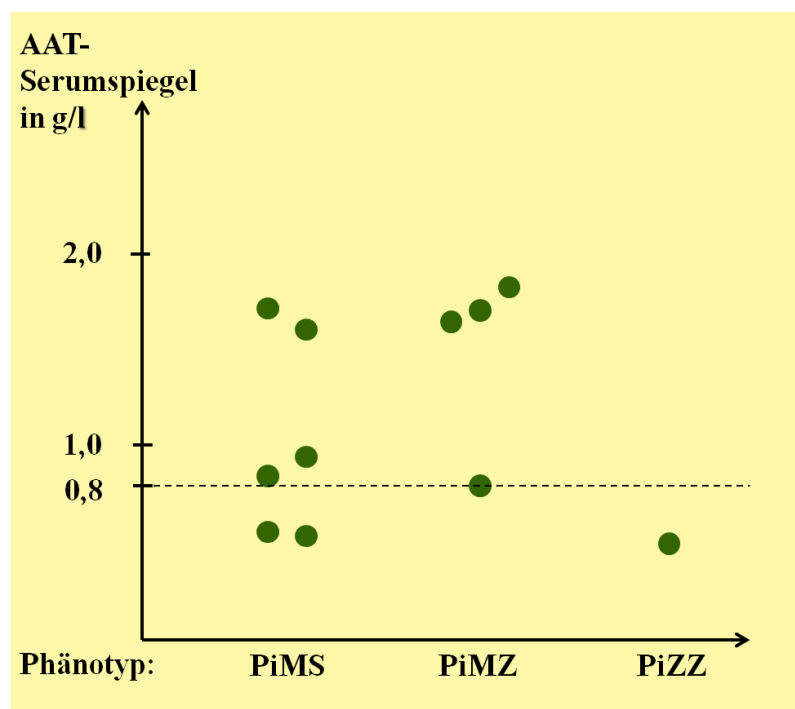


Abbildung 18: AAT-Serumspiegel und Phänotypen der elf Patienten mit AAT-Mutationen. Schwarze Linie = „protektiver Spiegel“ für die Entwicklung eines Lungenemphysems.

Tabelle 9: Charakteristika der 11 Patienten mit homozygoten oder heterozygoten AAT-Mutationen.

Nr.	Phänotyp, Alter, Geschlecht, COPD-Schweregrad, Labor	Patientencharakteristik (Anamnese, klinischer Befund, Lungenfunktion, Bildgebung, Komorbidität)								
001	<div>PiMZ, 49 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 3</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,73</td><td>< 2</td></tr><tr><td>1,28</td><td>2,8</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,73	< 2	1,28	2,8	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (25Py), berufliche Staubbelastung (Asbeststäube)Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Symptome seit 4 Jahren, kein InfektHypersonorer Klopfeschall, trockene Nebengeräusche, UhrglasnägelPartielle Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische PartialinsuffizienzFEV1-Verlust: 316 ml in einem JahrKeine RechtsherzbelastungNicht-basales LungenemphysemKomorbidität: arterielle Hypertonie		
AAT (g/l)	CrP mg/l									
1,73	< 2									
1,28	2,8									
006	<div>PiMZ, 70 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 4</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,69</td><td>63,1</td></tr><tr><td>2,24</td><td>10,9</td></tr><tr><td>0,81</td><td>3,9</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,69	63,1	2,24	10,9	0,81	3,9	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (40Py), berufliche Staubbelastung (Baustäube)Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Symptome seit 10 Jahren, Sauerstofflangzeittherapie seit 3 Jahren, kein InfektHypersonorer Klopfeschall, feuchte NebengeräuscheKeine Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische PartialinsuffizienzFEV1-Verlust: 100 ml in einem JahrBasales LungenemphysemKomorbidität: Trikuspidalinsuffizienz
AAT (g/l)	CrP mg/l									
1,69	63,1									
2,24	10,9									
0,81	3,9									
024	<div>PiMS, 53 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 3</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>0,87</td><td><2</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	0,87	<2	<ul style="list-style-type: none">Raucher (35Py), berufliche Staubbelastung (Asbeststäube)Positive Familienanamnese für LungenerkrankungenBelastungsdyspnoe, Symptome neu aufgetreten, kein InfektHypersonorer Klopfeschall, TrommelschlegelfingerKomplette Reversibilität nach Bronchospasmolyse, Respiratorische PartialinsuffizienzLungenemphysemKomorbidität: kleinzelliges Bronchialkarzinom				
AAT (g/l)	CrP mg/l									
0,87	<2									
031	<div>PiMZ, 65 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 3</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,83</td><td>4,7</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,83	4,7	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (20Py), berufliche Staubbelastung (Baustäube)Belastungsdyspnoe, Symptome seit 2 Monaten, kein InfektHypersonorer Klopfeschall, UhrglasnägelKomplette Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische PartialinsuffizienzRechtsherzbelastungKein LungenemphysemKomorbidität: arterielle Hypertonie, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, periphere arterielle Verschlusskrankheit				
AAT (g/l)	CrP mg/l									
1,83	4,7									

Nr.	Phänotyp, Alter, Geschlecht, COPD-Schweregrad, Labor	Patientencharakteristik (Anamnese, klinischer Befund, Lungenfunktion, Bildgebung, Komorbidität)						
047	<div>PiMS, 43 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 4</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>0,94</td><td>18,4</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	0,94	18,4	<ul style="list-style-type: none">▪ Ex-Raucher (22Py), Penicillin- und Kontrastmittelallergie▪ Positive Familienanamnese für Lungenerkrankungen und Allergien▪ Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Symptome seit 3 Jahren, Sauerstofflangzeittherapie seit einem Jahr; Infekt▪ Hypersonorer Klopfeschall, trockene Nebengeräusche, Trommelschlegelfinger▪ Respiratorische Globalinsuffizienz▪ FEV1-Verlust in einem Jahr geringer als 100 ml▪ Keine Rechtsherzbelastung▪ Nicht-basales Lungenemphysem▪ Komorbidität: keine		
AAT (g/l)	CrP mg/l							
0,94	18,4							
051	<div>PiMS, 56 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 4</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>0,53</td><td>4,0</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	0,53	4,0	<ul style="list-style-type: none">▪ Raucher (25Py)▪ Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Husten mit grünem Auswurf, Symptome seit 4 Jahren, Infekt▪ Hypersonorer Klopfeschall, trockene Nebengeräusche, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger▪ Keine Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische Partialinsuffizienz▪ FEV1-Verlust in einem Jahr geringer als 100 ml▪ Keine Rechtsherzbelastung▪ Kein Lungenemphysem▪ Komorbidität: arterielle Hypertonie, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Diabetes mellitus		
AAT (g/l)	CrP mg/l							
0,53	4,0							
054	<div>PiMS, 72 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 1</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>0,56</td><td><2</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	0,56	<2	<ul style="list-style-type: none">▪ Ex-Raucher (40Py)▪ Belastungsdyspnoe, kein Infekt▪ Hypersonorer Klopfeschall, Uhrglasnägel▪ Komplette Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische Partialinsuffizienz▪ FEV1-Verlust in einem Jahr geringer als 100 ml▪ Nicht-basales Lungenemphysem▪ Komorbidität: keine		
AAT (g/l)	CrP mg/l							
0,56	<2							
065	<div>PiZZ, 69 Jahre, weiblich, COPD-Schweregrad 4</div> <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>0,52</td><td>42,4</td></tr><tr><td>0,89</td><td>76,5</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	0,52	42,4	0,89	76,5	<ul style="list-style-type: none">▪ Nie-Raucher▪ Ruhe- und Belastungsdyspnoe, anfallsweise Atemnot, Husten ohne Auswurf, Sauerstofflangzeittherapie seit 2 Wochen, Infekt▪ Hypersonorer Klopfeschall, feuchte Nebengeräusche▪ Respiratorische Partialinsuffizienz▪ Rechtsherzbelastung▪ Basales Lungenemphysem▪ Bronchiektasen▪ Komorbidität: keine
AAT (g/l)	CrP mg/l							
0,52	42,4							
0,89	76,5							

Nr.	Phänotyp, Alter, Geschlecht, COPD-Schweregrad, Labor	Patientencharakteristik (Anamnese, klinischer Befund, Lungenfunktion, Bildgebung, Komorbidität)						
082	PiMS, 69 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 4 <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,60</td><td>59,0</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,60	59,0	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (10Py)Belastungsdyspnoe, Symptome seit 2 Jahren, Sauerstofflangzeittherapie seit 2 Jahren, InfektKeine Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische PartialinsuffizienzKein LungenemphysemKomorbidität: arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe		
AAT (g/l)	CrP mg/l							
1,60	59,0							
083	PiMZ, 73 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 2 <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,64</td><td>41,8</td></tr><tr><td>1,32</td><td>89,7</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,64	41,8	1,32	89,7	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (40 Py), berufliche Staubbelastung (Kohlestaub)Belastungsdyspnoe, Husten ohne Auswurf, Symptome seit 6 Monaten, InfektPositive Familienanamnese für LungenerkrankungenHypersonorer Klopfeschall, Uhrglasnägel, TrommelschlegelfingerKomplette Reversibilität nach Bronchospasmolyse, respiratorische PartialinsuffizienzLungenemphysemKomorbidität: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
AAT (g/l)	CrP mg/l							
1,64	41,8							
1,32	89,7							
121	PiMS, 59 Jahre, männlich, COPD-Schweregrad 4 <table><tr><th>AAT (g/l)</th><th>CrP mg/l</th></tr><tr><td>1,72</td><td>5,5</td></tr></table>	AAT (g/l)	CrP mg/l	1,72	5,5	<ul style="list-style-type: none">Ex-Raucher (40Py), berufliche Staubbelastung (Stäube im Chielabor)Postnataler IkterusBelastungsdyspnoe, Husten mit gelben Auswurf, Symptome seit 20 Jahren, InfektPositive Familienanamnese für LungenerkrankungenHypersonorer Klopfeschall, trockene Nebengeräusche, Uhrglasnägel, TrommelschlegelfingerPartielle Reversibilität, respiratorische GlobalinsuffizienzKeine RechtsherzbelastungLungenemphysemKomorbidität: arterielle Hypertonie		
AAT (g/l)	CrP mg/l							
1,72	5,5							

Nr. = Patientennummer, Py = Packungsjahre.

Alle elf Patienten mit AAT-Mutationen klagten über eine Belastungsdyspnoe. Außer dem Patienten mit PiZZ-Phänotyp wiesen alle anderen Patienten mit Mutationen des AAT zusätzlich eine langjährige Raucheranamnese auf. Acht der elf Patienten zeigten ein Lungenemphysem. Bronchiektasen wurden lediglich bei dem homozygoten PiZZ-Patienten im CT nachgewiesen. Des Weiteren war auffällig, dass drei Patienten an einem nicht-kleinzelligen und ein Patient an einem kleinzelligen Bronchialkarzinom litten. Der Median

des AAT-Serumspiegels der elf Patienten mit AAT-Mutationen lag bei 0,94 g/l und war somit wesentlich geringer als derjenige der Patienten ohne AAT-Mutation (1,76 g/l (Tab. 10)). Des Weiteren ist in Abbildung 19 die Dauer der COPD-Symptome bei neun der elf Patienten mit AAT-Mutationen dargestellt. Die zwei verbleibenden Patienten konnten keine Angabe zur Symptombdauer machen. Es fällt auf, dass lediglich drei Patienten angaben, dass sich die COPD-Symptome erst innerhalb des letzten Jahres entwickelt haben. Zwei Patienten gaben sogar eine Symptombdauer von über zehn Jahren an.

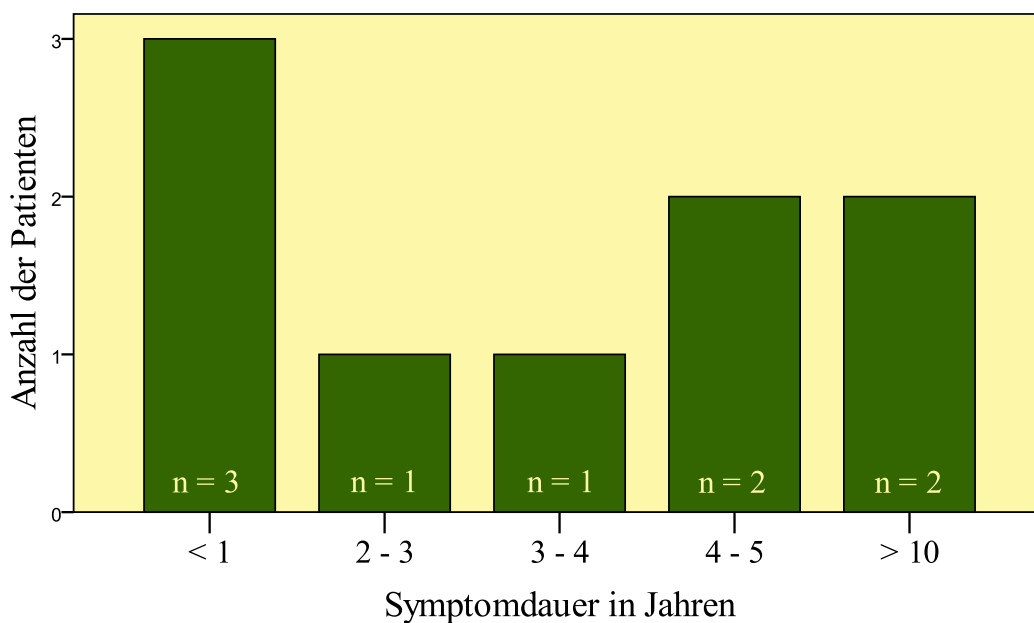


Abbildung 19: Dauer der COPD-Symptome bei neun Patienten mit AAT-Mutationen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter den 105 COPD-Patienten insgesamt elf Patienten (10,5 %) mit AAT-Mutationen identifiziert wurden. Darunter fanden sich zehn Patienten (9,5 %) mit einer heterozygoten und ein Patient (1,0 %) mit einer homozygoten AAT-Mutation. Eine Übersicht über die statistische Auswertung der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration in Relation zum Phänotyp ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration (g/l) in Relation zum AAT-Phänotyp.

Phänotyp	Patientenanzahl	Mittelwert ± Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
PiMM ⁽¹⁾	94	1,76 ± 0,85	1,59	0,48	5,36
PiMS	6	1,04 ± 0,51	0,91	0,53	1,72
PiMZ	4	1,51 ± 0,47	1,69	0,81	1,83
PiZZ	1	0,52			

⁽¹⁾ Diese Gruppe setzt sich aus den Patienten mit einem AAT-Serumspiegel größer 2 g/l sowie den Patienten, bei denen in der PCR kein Z- oder S-Allel gefunden wurde, zusammen. Diese Patienten wurden als Phänotyp PiMM angenommen.

4.7 Beziehung der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration zum C-reaktiven Protein

Da Alpha-1-Antitrypsin ein Akute-Phase-Protein ist, erfolgte parallel zu jeder AAT-Bestimmung die Messung des CrP-Wertes im Serum als Entzündungsparameter. 61 (58,1 %) der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten hatten einen CrP-Wert, der unter 7,5 mg/l und somit im Normbereich lag. Der Median der CrP-Werte betrug 6,3 mg/l.

Bei 21 Patienten konnten AAT-Serumwerte und CrP-Werte mehrfach bestimmt werden. Bei 13 der 21 (62,0 %) in Tabelle 11 aufgeführten Patienten stiegen die AAT-Serumwerte bei erhöhtem CrP an. Es konnte in dieser Arbeit somit nicht gezeigt werden, dass die AAT-Werte im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion bei ansteigendem CrP ebenfalls immer erhöht sind. Am Beispiel von Patienten Nummer 6 ist jedoch zu erkennen, dass dieser Patient mit einer AAT-Mutation (PiMZ) bei einer alleinigen Bestimmung des AAT am 25.08.2009 übersehen worden wäre, da der AAT-Serumspiegel an diesem Tag höher als 2 g/l war (Tab. 11). Eine mögliche Ursache für diesen AAT-Serumspiegel im Normbereich könnte das parallel ablaufende Entzündungsgeschehen (CrP = 10,9 mg/l) sein. Eine weitere Bestimmung vom 18.08.2009 zeigte jedoch einen verminderten AAT-Spiegel von 1,69 g/l bei einem deutlich erhöhten CrP-Wert von 63,1 mg/l.

Der Quotient aus der CrP und der AAT-Konzentration zeigte während infektfreier Perioden einen Wert kleiner 5. Ein Wert größer 5 gab einen Hinweis auf einen bestehendem Infekt.

Tabelle 11: Vergleich der CrP-Werte mit den korrespondierenden AAT-Spiegeln an verschiedenen Untersuchungstagen bei 21 gescreenten Patienten.

Nr.	Geburtsdatum	Untersuchungsdatum	CrP mg/l	AAT g/l	COPD-Grad	Phänotyp	CrP/AAT
003	07.01.1930	17.08.2009	19,2	1,99	4	PiMM	9,6
		25.08.2009	2,0	1,63			1,2
006	21.11.1938	18.08.2009	63,1	1,69	4	PiMZ	37,3
		25.08.2009	10,9	2,24			4,9
		03.09.2009	3,9	0,81			4,8
009	09.09.1919	20.08.2009	18,1	1,90	4	PiMM	9,5
		21.08.2009	14,3	1,63			8,8
		24.08.2009	32,6	2,24			14,6
010	08.04.1956	20.08.2009	12,7	1,78	2	PiMM	7,1
		24.08.2009	13,5	1,86			7,3
012	08.06.1937	20.08.2009	56,0	2,40	1	PiMM ⁽¹⁾	23,3
		25.08.2009	19,3	2,23			8,7
017	05.06.1933	24.08.2009	48,4	2,16	3	PiMM ⁽¹⁾	22,4
		04.09.2009	6,3	5,32			1,2
020	05.11.1941	25.08.2009	42,9	2,37	2	PiMM ⁽¹⁾	18,1
		27.08.2009	29,7	2,35			12,6

Nr.	Geburts- datum	Untersuchungs- datum	CrP mg/l	AAT g/l	COPD- Grad	Phänotyp	CrP/ AAT
026	01.07.1941	25.08.2009 27.08.2009 19.11.2009	42,6 20,4 7,5	2,20 1,99 1,57	3	PiMM	19,4 10,3 4,8
029	03.02.1935	27.08.2009 31.08.2009 02.09.2009 25.09.2009	215,2 320,4 339,2 5,1	6,64 3,53 4,81 0,48	1	PiMM	32,4 90,8 70,6 10,6
032	29.05.1945	27.08.2009 23.11.2009	27,2 71,0	2,16 2,27	4	PiMM ⁽¹⁾	12,6 31,3
034	15.06.1940	28.08.2009 31.08.2009	73,7 8,3	2,10 2,06	4	PiMM ⁽¹⁾	35,1 4,0
040	12.03.1938	02.09.2009 07.09.2009	64,3 80,3	2,08 2,92	2	PiMM	30,9 27,5
043	14.12.1938	03.09.2009 11.09.2009 02.10.2009	307,3 160,3 53,1	0,81 1,88 1,10	3	PiMM	379,4 85,3 48,3
050	20.04.1967	09.09.2009 11.09.2009 10.12.2009	37,0 20,8 2,0	0,71 1,33 1,21	2	PiMM	52,1 15,6 1,7
052	09.06.1936	09.09.2009 22.09.2009	15,8 22,9	3,18 3,38	1	PiMM	5,0 6,8
063	20.11.1937	01.10.2009 29.10.2009	8,9 12,6	1,61 1,47	1	PiMM	5,5 8,6
065	27.01.1940	14.10.2009 22.10.2009	42,4 76,5	0,52 0,89	4	PiZZ	81,5 86,0
083	07.09.1936	05.11.2009 08.12.2009	41,8 89,7	1,64 1,32	2	PiMZ	25,5 68,0
098	05.12.2943	19.11.2009 10.12.2009 12.01.2010	66,1 41,9 15,3	2,58 1,48 1,85	3	PiMM	25,6 28,3 8,3
103	10.10.1943	23.11.2009 04.12.2009	61,1 6,5	1,75 1,40	2	PiMM	34,9 4,6
113	30.06.1943	07.01.2010 12.01.2010	61,4 11,3	1,42 1,40	4	PiMM	43,2 8,1

Nr. = Patientennummer, ⁽¹⁾ Es wurde angenommen, dass bei diesen Patienten mit einem AAT-Serumspiegel größer 2 g/l der Phänotyp PiMM vorliegt.

4.8 Beziehung zwischen der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration und anderen Parametern

Der Median der Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegel aller 105 Studienpatienten lag bei 1,58 g/l. In der weiteren Datenanalyse wurde die Beziehung des AAT-Serumspiegels zu den Diagnosen kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom betrachtet. Es fielen keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten ohne Bronchialkarzinom und den Patienten mit einem kleinzelligen oder nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Hinblick auf die AAT-Serumkonzentration auf (Tab. 12).

Tabelle 12: AAT-Medianwerte bei Patienten mit und ohne Bronchialkarzinom.

Patientenauswahl (Patientenanzahl)	Median des Alpha-1-Antitrypsin im Serum (g/l)
Alle Studienpatienten (105)	1,58
Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinom (14)	1,58
Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (22)	1,56
Patienten ohne kleinzelliges Bronchialkarzinom oder nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (69)	1,57

Des Weiteren zeigte sich in der Datenauswertung, dass 4 der 11 Patienten (36,4 %) mit einer AAT-Mutation und 32 der 94 Patienten (34,0 %) ohne AAT-Mutationen an einem Bronchialkarzinom erkrankten.

5 Diskussion

5.1 Optimierung der Diagnostik und Therapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Bezug auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Diagnostik. Es wird derzeit angenommen, dass die COPD in erster Linie durch inhalativen Tabakkonsum und die dadurch bedingte abnorme Entzündungsreaktion verursacht wird (Worth et al. 2002). Diese Annahme wird auch durch die vorliegende Screening-Studie unterstützt, in der lediglich 10 der 105 Patienten anamnestisch angaben, nie geraucht zu haben. Es wird deutlich, dass die Raucheranamnese in der COPD-Diagnostik einen hohen Stellenwert einnimmt. Die Angaben der Patienten zu den Packungsjahren sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da diese nur geschätzt wurden und bei mehrfachem Nachfragen (auch in Abhängigkeit vom Fragenden) bei ein und demselben Patienten oft erheblich variieren können.

Trotz des hohen Stellenwertes des inhalativen Tabakkonsums in der heutigen Zeit ist es jedoch wichtig, auch andere Ursachen der COPD in der Diagnostik zu berücksichtigen. An dieser Stelle soll insbesondere die Diagnostik des AAT-Mangels als eine seltenere Ursache der COPD (Laurell und Eriksson 1963) diskutiert werden. Die ATS und die ERS haben im Jahr 2003 Anhaltspunkte für die klinische Erkennung des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels definiert (ATS/ERS 2003). Zunächst sollte eine frühe Manifestation eines Lungenemphysems vor dem 45. Lebensjahr sowie das Vorliegen eines vorwiegend basalen panazinären Lungenemphysems eine AAT-Mangel-Diagnostik nach sich ziehen (ATS/ERS 2003). Bei Vergleich der Ergebnisse der Studienpatienten mit und ohne AAT-Mutationen fällt auf, dass ein basales Lungenemphysem gehäuft bei Patienten mit einer AAT-Mutation (18,2 %) auftritt, während bei den Patienten ohne AAT-Mutationen nur in 6,7 % ein basales Lungenemphysem mittels Röntgen-Thorax oder CT diagnostiziert werden konnte. Demgegenüber erfolgte die Diagnose eines nicht-basalen Lungenemphysems bei 3 der 11 Patienten (27,3 %) mit AAT-Mutationen und bei 35 der 89 Patienten (39,3 %) ohne AAT-Mutationen. Diese Ergebnisse zeigen, dass COPD-Patienten mit AAT-Mutationen eher zu der Entwicklung eines basalen, COPD-Patienten ohne AAT-Mutationen zur Entwicklung eines nicht-basalen Lungenemphysems neigen. Das Vorliegen eines Lungenemphysems in Abwesenheit der bekannten Risikofaktoren (z. B. Rauchen, berufliche Staubexposition) sollte ebenfalls eine weitere Diagnostik in Bezug auf einen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel nach sich ziehen (ATS/ERS 2003). In der vorliegenden Screening-Studie konnte bei einem Patienten mit einem

Lungenemphysem ohne erkennbaren Risikofaktor tatsächlich ein genetisch bedingter schwerer AAT-Mangel (PiZZ) aufgedeckt werden. Eine positive Familienanamnese hinsichtlich Lungenerkrankungen als Hinweis auf eine mögliche genetische Ursache der COPD (ATS/ERS 2003) wiesen 3 der 11 Patienten (27,3 %) mit AAT-Mutationen und 30 der 94 Patienten (31,9 %) ohne AAT-Mutationen auf, sodass sich kein sicherer Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und dem Vorliegen von AAT-Mutationen nachweisen ließ. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass die positive Familienanamnese für Lungenerkrankungen unter den Patienten ohne AAT-Mutation auch durch inhalativen Tabakkonsum der entsprechenden Familienmitglieder bedingt sein kann. Des Weiteren sollte die Koexistenz einer nicht erklärbaren Lebererkrankung oder Emphysementwicklung einen Verdacht auf einen AAT-Mangel lenken (ATS/ERS 2003). In der vorliegenden Studie gab lediglich ein Patient mit AAT-Mutation einen postnatalen Ikterus unbekannter Genese an.

In Zusammenschau dieser Ergebnisse wird deutlich, dass die Daten der Screening-Studie die Anhaltspunkte der ATS und ERS für den Verdacht auf einen genetisch bedingten AAT-Mangel unterstützen und der Identifikation der entsprechenden Patienten dienen können. Es wird ebenfalls klar, dass weitere diagnostische Maßnahmen in Hinblick auf diese Verdachtsdiagnose erfolgen müssen. Hierzu gehört in erster Linie die Untersuchung des AAT-Serumspiegels, welche nach den Empfehlungen der COPD-Leitlinien bei allen COPD-Patienten wenigstens einmal erfolgen sollte (Vogelmeier et al. 2007). Wünschenswert wäre diese Untersuchung bei der Erstdiagnose der COPD.

Einen bedeutenden Stellenwert in der allgemeinen COPD-Diagnostik nimmt die apparative Diagnostik ein. Die im Folgenden diskutierten Methoden bieten zum einen hohe Sicherheit in der Beurteilung der aktuellen Lungenfunktion des Patienten, werden aber zum anderen durch verschiedene Fehlergrößen in ihrer Aussagekraft limitiert. Das wichtigste Kriterium der COPD in der Lungenfunktion ist ein Tiffenau-Index (FEV1/VC) von kleiner als 70 %. Nach der Schweregradeinteilung nach GOLD liegt bei einem Tiffenau-Index größer als 70 % keine COPD vor (Pauwels et al. 2001, Vogelmeier et al. 2007). Bei 16 der 105 gescreenten Patienten war der Quotient $FEV1/VC \geq 70 \%$. Dennoch erfolgte die Diagnose COPD und der Einschluss in die Studie, da weitere COPD-Kriterien erfüllt wurden. Als eine Ursache für einen Tiffenau-Index $\geq 70 \%$ bei COPD-Patienten, ist eine zusätzliche restriktive Ventilationsstörung als Komorbidität (z. B. Tumor, Schwarte, Zustand nach Volumenreduktionsoperation) zu nennen (Sorichter und Vogel 2008). Bronchialkarzinome wurden in

der vorliegenden Arbeit bei 36 der 105 auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gescreenten Patienten diagnostiziert und sind bei einigen Patienten als Ursache für eine verminderte VC und einen falsch hohen Tiffenau-Index $\geq 70\%$ anzusehen. Als weitere Fehlergröße ist ein unzureichendes Verständnis des Untersuchungsablaufes durch den Patienten zu erwähnen. Atmet der Patient zwar schnell aus, beendet aber das Expirationsmanöver, bevor die komplette VC erreicht wurde, so ist die VC falsch niedrig und der Quotient FEV1/VC falsch hoch. Des Weiteren fällt es Patienten mit adipösem Körperbau oft schwer, die gesamte VC mit einem Mal auszuatmen. Dies führt ebenfalls zu einem falsch hohen Tiffenau-Index trotz obstruktiver Ventilationsstörung.

Für die Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD hat der Bronchospasmodolysetest einen hohen Stellenwert (Vogelmeier et al. 2007). Eine vollständige Reversibilität der Atemwegsobstruktion liegt vor, wenn sich nach Inhalation eines Bronchodilatators der Atemwegswiderstand oder der Tiffenau-Index normalisieren (Sorichter und Vogel 2008). Eine vollständige Reversibilität spricht für ein Asthma bronchiale, wohingegen eine fehlende Reversibilität für eine COPD spricht. Der sichere Ausschluss einer COPD aufgrund einer vollständigen Reversibilität ist nach neueren Untersuchungen jedoch nicht möglich, da auch bei COPD-Patienten eine Reversibilität vorkommen kann (Tashkin et al. 2008a). Des Weiteren kommt diesem Test auch eine wichtige Rolle für die Auswahl der geeigneten Therapie zu. Eine antiobstruktive Therapie zeigt bei Patienten mit Reversibilität im Bronchospasmodolysetest auch in der Therapie der Erkrankung eine wesentlich bessere Wirkung, als bei Patienten mit fehlender oder inkompletter Reversibilität (Vogelmeier et al. 2007, Worth et al. 2002).

Die Diffusionsuntersuchung mittels der Single-Breath-Methode dient der nicht-invasiven Lungenemphysemdagnostik. Bei einem Krogh-Index (T_{LCO} / V_A) kleiner 80 % liegt nach der funktionellen Definition ein Lungenemphysem vor (Kohlhäußl et al. 2001, Snider et al. 1985). Ist lediglich T_{LCO} vermindert so liegt eine Verminderung der Diffusionsfläche vor. Ist hingegen der Krogh-Index reduziert, so liegt eine Diffusionsstörung (z. B. Lungenemphysem) vor (Sorichter und Vogel 2008). Neuere Studien führen jedoch zu einer Einschränkung dieser Definition, da gezeigt wurde, dass Patienten mit einem Lungenemphysem im CT nach der funktionellen Emphysemdagnostik in der Diffusionsuntersuchung z. T. (noch) kein Lungenemphysem aufwiesen und umgekehrt (Gelb et al. 1998, Gurney et al. 1992). Ähnliche Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen von Bildgebung und funktioneller Emphysemdagnostik mittels Diffusionsuntersuchung fielen auch in der vorliegenden

Screening-Studie auf. So lieferte die Diffusionsuntersuchung (n=84) bei 77,4 % der Patienten die Diagnose eines Lungenemphysems. Die Auswertung der bildgebenden Verfahren Röntgen (n=99) und CT (n=53) hingegen zeigten lediglich bei 46,0 % der Patienten ein Lungenemphysem.

Weitere Methoden der Emphysemdiagnostik sind die bereits erwähnten bildgebenden Verfahren. Das konventionelle Röntgenbild stellt in 65 bis 80 % der Fälle die Diagnose des Lungenemphysems richtig. Limitiert ist die Aussagekraft des Röntgen-Thorax bei Vorliegen eines gering ausgeprägten Lungenemphysems. Die sensitivste Methode in der Emphysemdiagnostik ist die Computertomographie, welche Röntgen und Lungenfunktions-tests hinsichtlich der Diagnose Lungenemphysem überlegen ist (Dirksen et al. 2009, Sanders 1991, Sanders et al. 1988). Daraus lässt sich ableiten, dass die CT-Diagnostik in Bezug auf ein Lungenemphysem einen höheren Stellenwert einnehmen sollte. Zur Beurteilung der Therapiewirkung auf die Progression des Lungenemphysems sollte ebenfalls die CT-Bildgebung zunehmend eingesetzt werden. Bereits 1997 konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Lungendichte im CT sensitiver und spezifischer in der Verlaufskontrolle des Lungenemphysems sind, als die Messung der FEV1 (Dirksen et al. 1997). Die EXACTLE-Studie unterstützt die Bedeutung der CT-Dichtemessung als Verlaufsparemeter der Emphysempgression unter AAT-Substitutionstherapie (Dirksen et al. 2009)

Die spezifische COPD-Diagnostik in Hinblick auf einen möglichen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel wurde im Rahmen des vorliegenden Screenings mittels AAT-Serumspiegelbestimmung eingeleitet. Bei den Patienten ohne AAT-Mutation lag der AAT-Serumspiegel bei 1,76 g/l und somit im unteren Normbereich (Normbereich für den Phänotyp PiMM: 1,50 – 3,50 g/l (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981)). Der Median der AAT-Serumspiegel der elf Patienten mit einer AAT-Mutation war mit 0,94 g/l erwartungsgemäß geringer. Da in der vorliegenden Screening-Studie neben den schweren AAT-Mangel-Phänotypen auch die Träger von heterozygoten AAT-Mutationen identifiziert werden sollten, wurde bei Patienten mit AAT-Werten im Normbereich, aber kleiner 2 g/l bereits eine weiterführende genetische Untersuchung veranlasst, da laut Literatur AAT-Serumwerte bis 2 g/l von den heterozygoten AAT-Mutations-Trägern erreicht werden können (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981). Mithilfe der vorliegenden Literatur lässt sich jedoch nicht erklären, warum bei insgesamt 47 der 105 Patienten der AAT-Serumwert unterhalb des Normbereiches lag. Eine mögliche Erklärung könnte in der Präanalytik der Blutuntersuchung liegen. Nach der Blutentnahme muss das Blut gekühlt und zeitnah im Labor

zentrifugiert werden, um eine enzymatische Spaltung des Alpha-1-Antitrypsins zu vermeiden. Der Weg zwischen Patientenbett und Labor dauerte mindestens fünf Minuten und erfolgte aufgrund der verschiedenen Jahreszeiten im Untersuchungszeitraum bei unterschiedlichen klimatischen Bedingungen. Außerdem kam es aus logistischen Gründen teilweise zu Lagerzeiten der Probe von bis zu zwei Stunden im Kühlschrank, bevor die Probe im Labor zentrifugiert wurde. Während dieser Zeit könnte eine Verfälschung des AAT-Spiegels im Serum stattgefunden haben. Da die Abweichung aufgrund des Zerfalls von Alpha-1-Antitrypsin jedoch lediglich in Richtung geringerer AAT-Serumkonzentrationen erfolgt, wurde die Detektion von Patienten, die an einem genetisch bedingten AAT-Mangel leiden, nicht durch diesen systematischen Fehler beeinträchtigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiterhin, dass der Ausschluss bzw. die Bestätigung eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels nur durch eine sich anschließende genetische Untersuchung möglich ist. Diese Untersuchung mittels AlphaKit[®] erfolgte bei den 84 Patienten, die AAT-Serumspiegel unter 2 g/l aufwiesen. Vier weitere Patienten lehnten diesen Test ab und mussten daher vom Screening ausgeschlossen werden. Diese Ablehnungsrate ist in einem Zeitalter, in dem immer mehr Stimmen gegen einen zunehmenden Einblick und auch Eingriff in die menschliche Genetik laut werden beeindruckend niedrig.

Im Folgenden soll die Dauer der COPD-Symptome der Patienten mit neu diagnostizierten AAT-Mutationen betrachtet werden (Abb. 19, Kapitel 4.6). Es ist auffällig, dass bei keinem dieser Patienten eine Diagnostik bezüglich eines AAT-Mangels zum Zeitpunkt der COPD-Erstdiagnose erfolgte. Bei zwei Patienten bestanden die Symptome und auch die Diagnose der COPD bereits seit über zehn Jahren bevor das Vorliegen von AAT-Mutationen im Rahmen der vorliegenden Arbeit diagnostiziert wurde. Die mediane Zeitspanne zwischen den ersten COPD-Symptomen und der Diagnose der AAT-Mutation betrug 3 Jahre (Spannweite: 0-20 Jahre). Dies stützt zum einen die Aussage, dass der AAT-Mangel nach wie vor deutlich unterdiagnostiziert ist (Vogelmeier et al. 2009), zum anderen zeigen die Ergebnisse ebenfalls, dass oft zu viel Zeit zwischen den ersten Symptomen einer COPD und der Diagnose einer AAT-Mutation vergeht. Diesen Sachverhalt zeigte ebenfalls eine deutsche Studie, in deren Ergebnis im Median 6 Jahre (Spannweite: 0,5-10,5 Jahre) zwischen den ersten Symptomen einer COPD und der Diagnose einer AAT-Mutation vergingen (Köhnlein et al. 2010).

Eine Identifizierung der AAT-Mutationen zum Zeitpunkt der COPD-Erstdiagnose hätte den Krankheitsverlauf der Studienpatienten der vorliegenden Arbeit durch intensivere und

spezifischere Therapiemaßnahmen besonders in präventiver Hinsicht (z. B. Tabakentwöhnung, Meidung inhalativer Noxen) möglicherweise verbessern und die Progression der Lungendestruktion verlangsamen können. Besonders deutlich wird dieser Sachverhalt bei der Betrachtung des Patienten mit diagnostiziertem schwerem PiZZ-Mangel-Phänotyp. Bei diesem Patient wurde bereits Jahre vor dem Screening die Diagnose einer COPD mit progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion gestellt. Zum Zeitpunkt des Screenings konnte aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung keine Lungenfunktionsuntersuchung mehr durchgeführt werden. Weiterhin ist anzumerken, dass die Anamnese dieses Patienten deutliche Hinweise auf einen genetisch bedingten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel als Ursache der COPD gab, jedoch keine spezifische AAT-Mangel-Diagnostik erfolgte. Dieser Patient hatte zeitlebens nie geraucht und dennoch eine COPD mit basal betontem Lungenemphysem entwickelt. Des Weiteren wurden Bronchiektasen und eine Rechtsherzbelastung diagnostiziert. Bei einer zeitnahen Diagnostik des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels zum Zeitpunkt der COPD-Erstdiagnose wäre durch eine wöchentliche AAT-Substitution eine adäquate und ursachenbezogene Therapie der COPD-Erkrankung möglich gewesen, welche die Progression der Lungendestruktion im Rahmen der COPD verlangsamt hätte. Der Patient ist inzwischen seiner COPD-Erkrankung erlegen.

Bei der Diskussion ausgewählter Maßnahmen in der COPD-Diagnostik hinsichtlich Aussagekraft und Grenzen, wird deutlich, dass eine optimale Diagnostik immer aus einer Kombination aus Anamnese sowie klinischer, apparativer und laborchemischer Untersuchung bestehen sollte. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass jede Anamnese durch die subjektiven Ansichten des Patienten gefärbt und auch verfälscht sein kann. Weiterhin soll verdeutlicht werden, dass die Diagnosestellung einer COPD mit oder ohne Lungenemphysem in der Regel das Resultat verschiedener Untersuchungen ist, deren Wertung in Bezug auf den jeweiligen Patienten mit dessen individueller Klinik bezogen werden sollte. In der Ursachendiagnostik ist es wichtig, nicht nur die häufigsten Auslöser der Erkrankung zu betrachten, sondern auch seltenere Faktoren, wie den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen. Nur so ist eine adäquate Diagnosestellung für jeden einzelnen Patienten und die Erstellung eines individuellen optimalen Therapieplans möglich.

Therapie. Die wichtigste Maßnahme in der COPD-Therapie stellt die Prävention durch Vermeidung des Hauptrisikofaktors (inhalativer Tabakkonsum) dar (Anthonisen et al. 2005). Eine weitere bedeutende Therapieoption ist die medikamentöse Therapie. Bei der Betrachtung

der spezifischen COPD-Medikation der 105 gescreenten Patienten zeigte sich, dass als Bedarfsmedikation 28 Patienten (26,7 %) ein kurzwirksames β 2-Sympathikomimetikum und 35 Patienten (33,3 %) ein Kombinationspräparat aus kurzwirksamen β 2-Sympathikomimetikum und kurzwirksamen Parasympathikolytikum erhielten. Als weitere Medikation nahmen $\frac{3}{4}$ der Patienten Parasympathikolytika und 12 Patienten (11,4 %) langwirksame β 2-Sympathikomimetika ein. Dies entspricht der Basistherapie der COPD, welche die Verordnung von Bronchodilatoren umfasst. 61 Patienten (58,1 %) bekamen ein Kombinationspräparat aus langwirksamen β 2-Sympathikomimetikum und inhalativem Glukokortikoid verordnet und 7 Patienten (6,7 %) bekamen inhalative Glukokortikoide verordnet. Der vermehrte Einsatz von Kombinationspräparaten aus langwirksamen β 2-Sympathikomimetikum und inhalativem Glukokortikoid ist dadurch zu erklären, dass die Kombinationspräparate der Gabe von Einzelsubstanzen durch additive bronchodilatatorische Effekte (Auerbach et al. 1997, Bone et al. 1994, Taylor et al. 1985, Vogelmeier et al. 2007) bzw. eine bessere Symptomlinderung sowie verminderte Anwendungshäufigkeit und damit bessere Compliance (Calverley et al. 2003a, Calverley et al. 2003b, Szafranski et al. 2003) überlegen sind.

Ein Drittel der Patienten nahm orale Glukokortikoide ein. Diese Medikation ist jedoch nur vorübergehend im Rahmen einer akuten Exazerbation der COPD verordnet worden.

Bei 30 Patienten (28,6 %) wurde neben der bereits beschriebenen COPD-Medikation Theophyllin therapeutisch eingesetzt. Die Gabe von Theophyllin ist eine Maßnahme, die bei zu geringer Wirksamkeit der Basismedikation verordnet wird. Es ist jedoch anzumerken, dass lediglich 50 % der COPD-Patienten von einer Theophyllin-Therapie profitieren (Kirsten et al. 1993).

Die beschriebenen medikamentösen Verordnungen entsprechen weitgehend dem Stufenschema der COPD-Behandlung nach Schweregraden. Es ist anzumerken, dass lediglich 60 % der COPD-Patienten eine Bedarfsmedikation in Form von kurzwirksamen Bronchodilatoren erhielten. Nach Stufenschema ist eine solche Basismedikation für COPD-Patienten aller Schweregrade vorgesehen. In Einzelfällen (z. B. akute Exazerbationen, fehlendes Ansprechen auf ein Medikament) kamen neben den Basismaßnahmen und Standardmedikamenten für die COPD-Therapie auch andere Pharmaka (orale Glukokortikoide, Theophyllin) zum Einsatz, um jedem Patienten eine optimale Therapie zu gewährleisten.

Die Therapie einer COPD auf der Basis eines genetisch bedingten AAT-Mangels umfasst neben der Standardtherapie zusätzlich spezifische Behandlungsmöglichkeiten. Da vor dem Screening bei keinem der 105 Patienten das Vorliegen von AAT-Mutationen diagnostiziert war, erhielt keiner der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings eine spezifische Therapie in Form einer medikamentösen Substitution des Alpha-1-Antitrypsins. Ziel der medikamentösen Alpha-1-Antitrypsin-Substitution ist die Anhebung des AAT-Serumspiegels auf Werte oberhalb der protektiven Schwelle von 0,8 g/l (Vogelmeier et al. 2009). Unter den elf Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zeigten sich bei drei Patienten Alpha-1-Antitrypsin-Serumwerte unter 0,8 g/l. Bei diesen drei Patienten ist daher die Indikation für eine Substitutionstherapie mit humanen Alpha-1-Proteinaseinhibitor anhand der Kriterien der ATS/ERS (ATS/ERS 2003, Vogelmeier et al. 2007) zu überprüfen. Da nach derzeitiger Studienlage vor allem Patienten mit einer FEV1 zwischen 30 und 65 % des Sollwertes von einer Substitutionstherapie profitieren (Seersholm et al. 1997, Wencker et al. 1998), ist eine FEV1 in diesem Bereich Voraussetzung für eine Substitutionstherapie (ATS/ERS 2003, Vogelmeier et al. 2007). Unter den drei Patienten mit AAT-Serumspiegeln unter 0,8 g/l zeigten sich FEV1-Werte von 23,5 % und 79,3 %. Bei dem dritten Patienten war die FEV1 bereits so schlecht, dass eine entsprechende Lungenfunktionsuntersuchung nicht mehr durchgeführt werden konnte. Es wird deutlich, dass keiner dieser drei Patienten mit einer Alpha-1-Antitrypsin-Mutation derzeit die Kriterien für eine Substitutionstherapie (ATS/ERS 2003, Vogelmeier et al. 2007) erfüllt. In zwei Fällen ist keine Substitutionstherapie indiziert, da die FEV1 infolge der weit fortgeschrittenen COPD-Erkrankung bereits zu niedrig ist. Diese Fälle verdeutlichen die Bedeutung einer frühzeitigen AAT-Mangeldiagnostik um eine Substitutionstherapie zu einem Zeitpunkt beginnen zu können, wo die Prozesse der Lungendestruktion durch den AAT-Mangel durch die Substitutionstherapie noch zu beeinflussen sind.

Im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention wird den elf Patienten mit AAT-Mutationen ein Familienscreening, welches Kinder und Geschwister umfasst, angeboten.

Neben der Auswahl des Therapieregimes ist eine lebenslange regelmäßige Kontrolle der Effektivität der einzelnen Therapiemaßnahmen notwendig um eine adäquate Behandlung des COPD-Patienten dauerhaft sicherzustellen. Hierzu gehört es, die Entwicklung der Lungenfunktion mindestens einmal im Jahr, bei rascher Progredienz der Erkrankung auch häufiger, zu kontrollieren, um bei rasantem Fortschreiten frühzeitig mit einer entsprechenden Anpassung der Therapie intervenieren zu können. Weiterhin ist die Blutgasanalyse ein

wichtiger Verlaufsparameter. Zum einen lässt sich anhand der Blutgasanalyse die Indikation zu einer Sauerstofflangzeittherapie bzw. zur nicht-invasiven Beatmung stellen (Magnussen et al. 2008). Zum anderen zeigt diese Untersuchung, wie gut der Organismus eventuelle Insuffizienzen der Atempumpe kompensieren kann (Sorichter und Vogel 2008).

In Zusammenschau der diskutierten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wird deutlich, dass eine genaue Abstimmung des Therapieregimes auf der Grundlage der diagnostischen Ergebnisse (Ursachen und Ausprägungsgrad der Erkrankung), unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit und Vorstellungen des Patienten, erfolgen muss, um dauerhaft einen optimalen Therapieeffekt und eine gute Compliance zu erzielen.

Des Weiteren wird deutlich, wie schwerwiegend die Folgen eines nicht erkannten AAT-Mangels sein können. Patienten mit einer COPD und einem nicht diagnostizierten AAT-Mangel erhalten lediglich die allgemeine COPD-Therapie. Die spezifische Therapiemöglichkeit der Substitution des pathologisch verminderten AAT bleibt diesen Patienten vorenthalten und kostet sie Einbußen sowohl in der Lebenserwartung als auch in der Lebensqualität, die bei rechtzeitiger Diagnosestellung des AAT-Mangels hätten vermieden werden können. Außerdem ist bei COPD-Patienten mit einem AAT-Mangel neben der Verlaufskontrolle der Lungenfunktion auch eine regelmäßige Untersuchung der Leber mittels Sonographie und Laboruntersuchungen notwendig, um eine Leberbeteiligung möglichst früh zu erkennen und entsprechend intervenieren zu können (Vogelmeier et al. 2009).

Aus den genannten Gründen ist in Zukunft eine bessere Diagnostik aller COPD-Patienten in Hinsicht auf AAT-Mutationen zu fordern. Diese sollte mindestens eine einmalige Bestimmung des AAT-Serumspiegels möglichst zeitnah zur Diagnosestellung der COPD beinhalten, um den Patienten frühzeitig eine adäquate Therapie unter Berücksichtigung der Ursachen der Erkrankung gewährleisten zu können.

5.2 Klinische Relevanz der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, wie hoch der Anteil einer nicht diagnostizierten Alpha-1-Antitrypsin-Mutation unter den COPD-Patienten im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena ist.

Um diejenigen Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen unter den gescreenten COPD-Patienten zu identifizieren, wurden zwei diagnostische Untersuchungen kombiniert. Zunächst wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten der Alpha-1-Antitrypsin-Serumwert ermittelt und anschließend bei Patienten, deren AAT-Serumspiegel unter 2 g/l lag eine weiterführende Diagnostik mittels AlphaKits[®] durchgeführt. Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnten insgesamt elf Patienten (10,5 %) mit bisher nicht bekannten Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen identifiziert werden. Darunter fanden sich sechs Patienten (5,7 %) mit PiMS, vier (3,8 %) mit PiMZ und einer (1,0 %) mit PiZZ. Bei einem der elf Patienten lag bereits vor dem Screening anamnestisch ein Verdacht auf einen AAT-Mutation vor, welche durch die Phänotypisierung (PiMZ) diagnostisch gesichert werden konnte. Den Ergebnissen der vorliegenden Screening-Untersuchung mit 10,5 % Patienten mit AAT-Mutationen stehen die geschätzten Häufigkeiten von AAT-Mutationen in der deutschen Gesamtbevölkerung mit 6,1 % (de Serres et al. 2007) gegenüber. Letzterer Prozentsatz setzt sich aus der Summation der Häufigkeiten der Phänotypen PiMS, PiMZ, PiSS, PiSZ und PiZZ zusammen und beruht auf statistischen Berechnungen auf der Grundlage vorhandener epidemiologischer Daten. Anhand dieser Berechnungen wird vermutet, dass der häufigste AAT-Phänotyp mit Mutation in der deutschen Gesamtbevölkerung PiMS (4,1 %) ist, gefolgt von PiMZ (1,9 %). PiSS, PiSZ und PiZZ werden als weniger häufig angenommen (de Serres et al. 2007). Eine sehr ähnliche Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Phänotypen zeigte sich auch unter den identifizierten AAT-Mutations-Trägern der vorliegenden Studie. Sowohl in der deutschen Gesamtbevölkerung, als auch unter den gescreenten COPD-Patienten waren PiMS und PiMZ die häufigsten Phänotypen infolge einer AAT-Mutation. Die Häufigkeit von Mutationen des AAT von insgesamt 10,5 % unter Patienten mit COPD ist jedoch deutlich höher, als die geschätzte Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung Deutschlands von 6,1 % (de Serres et al. 2007). Diese Zahlen unterstützen die Aussage, dass der AAT-Mangel eine der Ursachen für die COPD darstellt und Mutationen des AAT in dieser Population häufiger vorkommen (Laurell und Eriksson 1963). Mit welchem Gewicht der Risikofaktor Alpha-1-Antitrypsin-Mutation in die ätiologischen Betrachtungen der Entwicklung einer COPD einzubeziehen ist,

kann diese Studie hingegen nicht zeigen. Dies wird bei der Betrachtung der Patientencharakteristika der elf Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen deutlich. Lediglich einer der Patienten gab anamnestisch an, nie geraucht zu haben. Die verbleibenden zehn Patienten weisen neben der beschriebenen AAT-Mutation einen inhalativen Tabakkonsum als weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD mit oder ohne Lungenemphysem in der Anamnese auf. Gerade in Bezug auf die Patienten mit PiMS-Phänotyp ist diese Betrachtung von großer Bedeutung. Nach der Literatur weist die S-Variante ein normales Risiko für Lungen- und Lebererkrankungen auf (Stoller et al. 2005). Dennoch wiesen vier der sechs Patienten mit PiMS ein Lungenemphysem auf. Das Lungenemphysem ist bei diesen Patienten wahrscheinlich auf den chronischen inhalativen Tabakkonsum als Ursache zurückzuführen. Der Zigarettenrauch stellt einen wesentlichen pathogenetischen Faktor in der Entstehung eines Lungenemphysems dar, da er über die darin enthaltenen Oxidantien zu einer Inaktivierung des Alpha-1-Antitrypsins unabhängig vom Vorliegen einer AAT-Mutation führt (Stoller et al. 2005). Demgegenüber ist anzumerken, dass gerade die PiMS-Phänotypen der vorliegenden Untersuchung geringere AAT-Serumkonzentrationen (0,53-1,72 g/l) als in der Literatur beschrieben (1,6-2,0 g/l) (Brantly 1996, Brantly et al. 1988a, Fagerhol und Cox 1981, Wencker et al. 2002) aufwiesen. Zwei der sechs Patienten mit PiMS zeigten sogar AAT-Werte unterhalb der protektiven Schwelle von 0,8 g/l (Crystal 1990). Es bleibt offen, ob eine Inaktivierung des Alpha-1-Antitrypsins durch die im Tabakrauch enthaltenen Oxidantien verstärkt bei einer S-Mutation gegenüber dem physiologischen M-Allel auftritt.

Im folgenden Abschnitt soll die Einordnung des vorliegenden Screenings in die Daten der Literatur (Tab. 13) erfolgen. Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Verteilung der Phänotypen wie in der vorliegenden Untersuchung lieferte ein Screening von COPD-Patienten an der Kaunas University in Litauen, das insgesamt 7,8 % Patienten mit AAT-Mutationen ergab. Die Einschlusskriterien dieser Studie waren wie bei der vorliegenden Arbeit die Diagnose einer COPD nach GOLD. Des Weiteren bestand die Gruppe der gescreenten Patienten ebenfalls aus Kaukasiern (Sitkauskiene et al. 2008). Hingegen identifizierte eine andere Studie an der Universität Marburg 33,6 % Personen mit AAT-Mutationen. Darunter war der Anteil mit PiMZ- (18,1 %) höher als der mit PiZZ-Phänotyp (9,9 %). Diese Studie enthielt jedoch ein weniger selektiertes Patientengut. Für den Studieneinschluss waren klinische Zeichen einer COPD oder eines AAT-Mangels ausreichend. Der relativ hohe Anteil an Patienten mit AAT-Mutationen in dieser Studie lässt sich damit erklären, dass im Rahmen dieser Studie von insgesamt 17688 AlphaKits[®] lediglich 2722 zurückgesendet wurden. Damit dürfte eine Bias

zugunsten derjenigen Patienten vorliegen, bei denen bereits ein Verdacht auf einen AAT-Mangel vorlag (Bals et al. 2007). Eine Studie aus Italien identifizierte 9,2 % Patienten mit AAT-Mutationen. Die Kriterien für den Studieneinschluss waren frühe COPD, COPD in Familie, AAT-Serumspiegel $< 0,8$ g/l in der Nephelometrie bzw. $1,5$ g/l in der Immunodiffusion oder AAT-Mangel in der Familie (Ferrarotti et al. 2005). Es zeigte sich jedoch ein Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeiten der einzelnen Phänotypen zwischen der italienischen Untersuchung und der hier vorgelegten Untersuchung (Tab. 13). Dies ist wohl zum einen durch die differierenden Einschlusskriterien, zum anderen durch die regional bedingten Unterschiede der einzelnen AAT-Allele zu erklären (Hutchison 1998). Eine andere deutsche Studie analysierte die AAT-Konzentration an einem unselektioniertem Patientengut (Patienten mit COPD, chronischer Bronchitis, Emphysem, Bronchiektasen, Asthma), sodass ein direkter Vergleich mit der hier vorgelegten Studie nicht möglich ist (Wencker et al. 2002). Drei amerikanische Studien identifizierten bei COPD-Patienten im Gegensatz zu den präsentierten Daten einen höheren Prozentsatz (14-19 %) von AAT-Mutationen (Cox et al. 1976, Lieberman et al. 1986, Mittman et al. 1974), was vermutlich auf geographische Unterschiede zurückgeht. In Zusammenschau der diskutierten Literatur zum Alpha-1-Antitrypsin-Mangel bei COPD-Patienten zeigt sich, dass die Häufigkeiten der einzelnen Phänotypen differieren (Tab. 13).

Bei genauerer Betrachtung der diskutierten Screening-Untersuchungen von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (besonders COPD) fällt auf, dass die Anzahl der identifizierten Patienten mit AAT-Mutationen zwischen 2,9 und 33,6 % schwankt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie finden sich mit 10,5 % in diesem Bereich wieder. Ebenfalls variieren die Angaben zu den Patienten mit schwerem AAT-Mangel (z. B. PiZZ, PiSZ) mit 1,0 – 6,1 % erheblich. Die unterschiedlichen Daten sind einerseits auf die verschiedenen regionalen Häufungen der einzelnen Mutationen zurückzuführen (Dykes et al. 1984, Hutchison 1998). Andererseits muss berücksichtigt werden, dass die Einschlusskriterien der einzelnen Untersuchungen nicht identisch waren. Des Weiteren wurden sowohl die AAT-Serumspiegel-Bestimmungen als auch die genetischen Untersuchungen in unterschiedlichen Laboren mit teilweise verschiedenen Methoden durchgeführt. So finden in der Bestimmung der AAT-Serumspiegel die Immunelektrophorese, die radiale Immundiffusion sowie die Nephelometrie Anwendung (Stoller et al. 2005). Außerdem unterscheiden sich die analysierten Studien in der untersuchten Populationsgröße. All diese Größen führen zu einer Reduktion der direkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse der aufgeführten Studien.

Tabelle 13: Vergleich der aktuellen Untersuchung mit Daten aus der Literatur.

Phänotyp Studie (n=Patienten- anzahl)	Normaler Phänotyp	Phänotypen mit Alpha-1-Antitrypsin-Mutation						Einschlusskriterien
	PiMM	PiMZ	PiMS	PiSS	PiSZ	PiZZ	Seltene oder neue Phänotypen	
Mittman et al. 1974 (n=240)	194 80,8 %	20 8,4 %	17 7,1 %	1 0,4 %	2 0,8 %	6 2,5 %	0 0 %	Chronische Bronchitis und /oder Lungenemphysem
Cox et al. 1976 (n=163)	139 85,3 %	8 4,9 %	7 4,3 %	0 0 %	0 0 %	8 4,9 %	1 0,6 %	COPD und Alter über 18 Jahre
Liebermann et al. 1986 (n=965)	keine Angabe	74 7,7 %	86 8,9 %	3 0,3 %	3 0,3 %	18 1,9 %	keine Angabe	COPD
Wencker et al. 2002 (n=1060)	980 92,4 %	39 3,7 %	36 3,4 %	1 0,1 %	3 0,3 %	0 0 %	1 0,1 %	Chronische Lungenerkrankungen: Asthma, COPD, Emphysem, Bronchiektasen, chronische/akute Bronchitis
Ferrarotti et al. 2005 (n=2922)	keine Angabe	131 4,5 %	keine Angabe	keine Angabe	25 0,9 %	114 3,9 %	37 1,3 %	Frühzeitige COPD, COPD in Familienanamnese, AAT-Serumspiegel < 80 mg/dl (Nephelometrie) oder < 150 mg/dl (Immunodiffusion), AAT-Mangel in der Familienanamnese
Bals et al. 2007 (2696)	1774 65,8 %	488 18,1 %	97 3,6 %	0 0 %	53 2,0 %	268 9,9 %	16 0,6 %	Klinische Zeichen einer COPD oder eines AAT-Mangels: Kurzatmigkeit, pfeifende Atmung, Husten, Auswurf, häufige Atemwegsinfektionen, Lebererkrankungen in Kindheit
Sitkauskiene et al. 2008 (n=1167)	1076 92,2 %	40 3,4 %	39 3,3 %	1 0,1 %	3 0,3 %	8 0,7 %	0 0 %	COPD nach GOLD
Aktuelle Untersuchung (n=105)	94 ⁽¹⁾ 89,5 %	4 3,8 %	6 5,7 %	0 0 %	0 0 %	1 1,0 %	0 0 %	COPD nach GOLD

⁽¹⁾ Es wurde angenommen, dass bei Patienten mit einem AAT-Serumspiegel größer 2 g/l der Phänotyp PiMM vorliegt.

Es wird weiterhin deutlich, dass in einem Zeitraum von 36 Jahren (1974-2010) keine genaueren Ergebnisse zur Häufigkeit von AAT-Mutationen bei Patienten mit einer COPD erzielt werden konnten als die bereits erwähnten Prävalenzen von AAT-Mutationen bei COPD-Patienten zwischen 2,9 und 33,6 %. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit der Organisation einer groß angelegten multizentrischen Studie, in der weltweit ein Screening von COPD-Patienten mit denselben Einschlusskriterien und Labormethoden erfolgt. Nur auf diesem Weg wäre es möglich, genauere und vergleichbarere Angaben zur tatsächlichen Häufigkeit und Verteilung der einzelnen AAT-Mutationen zu erhalten.

5.3 Bedeutung der systemischen Entzündungsreaktion für die Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsin-Spiegels

Aufgrund der Tatsache, dass Alpha-1-Antitrypsin ein Akute-Phase-Protein ist, wurde in dieser Arbeit der AAT-Wert im Serum zeitgleich mit dem CrP bestimmt. War der CrP-Wert größer 7,5 mg/l, so erfolgte, wenn möglich, eine erneute Bestimmung beider Parameter an einem späteren Untersuchungstag, mit der Intention den AAT-Serumwert im entzündungsfreien Intervall zu bestimmen. Bei 13 der 21 Patienten (62,0 %), bei denen Mehrfachbestimmungen von AAT und CrP möglich waren, zeigte sich eine gerichtete unidirektionale Beziehung der beiden Akut-Phase-Proteine. Somit konnte der vermutete gerichtete Zusammenhang eines erhöhten AAT-Serum-Spiegels parallel zu einer Erhöhung des CrP-Wertes nicht bei allen untersuchten Patienten gezeigt werden. Die Annahme, dass falsch hohe AAT-Werte bei Individuen mit heterozygoter AAT-Mutation durch eine koexistierende Entzündung den genetischen Enzymmangel maskieren könnten, konnte in dieser Arbeit daher nicht eindeutig bestätigt werden. Dieses Ergebnis basiert auf der Untersuchung von nur 21 Patienten, womit die statistische Aussagekraft der erhobenen Daten eingeschränkt ist.

Derzeit liegen in der Literatur nur Vermutungen über einen gerichteten Zusammenhang von AAT und CrP vor (Bals et al. 2007). Der Nachweis dieser Vermutungen durch entsprechende Studien fehlt bisher noch.

Bei der genaueren Ergebnisanalyse wird deutlich, dass die Begutachtung des Quotienten aus der CrP- und der AAT-Konzentration bei den meisten Patienten einen Wert kleiner 5 während

infektfreien Phasen ($\text{CrP} < 7,5 \text{ mg/l}$) ergibt. Ein Quotient größer 5 hingegen liefert einen Hinweis auf eine koexistente Infektion.

Auf der Grundlage der beschriebenen Beobachtungen zum Zusammenhang von AAT und einer möglichen koexistenten Entzündung ist es schwer, einen Grenzwert für das CrP anzugeben, bei dessen Überschreiten eine erneute AAT-Serumbestimmung erfolgen sollte, um das Vorliegen einer AAT-Mutation nicht zu übersehen. Möglicherweise stellt der Quotient CrP/AAT eine Alternative zur alleinigen Betrachtung des CrP dar. Dies bedarf jedoch der weiteren Analyse.

Bei einem Patienten fällt auf, dass bei einem erhöhten CrP von $63,1 \text{ mg/l}$ eine AAT-Serumkonzentration von $1,69 \text{ g/l}$ vorlag. An einem anderen Untersuchungstag war der CrP-Wert auf $10,9 \text{ mg/l}$ zurückgegangen. Das AAT wies mit $2,24 \text{ g/l}$ jedoch einen höheren Wert gegenüber der ersten Messung auf, welcher jetzt sogar über der Grenze für die weitere phänotypische AAT-Diagnostik mittels AlphaKit[®] lag. An diesem Tag wäre dieser Patient mit einem MZ-Phänotyp übersehen worden. Daraus lässt sich ableiten, dass es auch Individuen mit AAT-Mutationen gibt, die zeitweise AAT-Serumspiegel größer 2 g/l aufweisen. Es zeigte sich jedoch ebenfalls bei diesem Patienten, dass an einem dritten Messtag das AAT mit $0,81 \text{ g/l}$ weit unter der Norm bei einem CrP von $3,9 \text{ mg/l}$ lag. Daher sollte bei Patienten mit einer COPD und/oder einem Lungenemphysem gegebenenfalls eine Kontrolle des AAT-Serumspiegels erfolgen bzw. eine Phänotypisierung mittels AlphaKit[®] vorgenommen werden, da ein AAT-Serumspiegel im Normbereich im Rahmen einer koexistenten Entzündungsreaktion (bei erhöhtem CrP) keinen sicheren Ausschluss von AAT-Mutationen ermöglicht.

5.4 Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Zigarettenrauchen, COPD und Lungenkrebsrisiko

Bei Vergleich des Medians der AAT-Konzentrationen aller Studienpatienten mit dem Median der AAT-Werte der Patienten mit einem kleinzelligen bzw. nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

Es wurde seit 1977 in verschiedenen Studien gezeigt, dass die COPD als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Bronchialkarzinomen angesehen werden kann (Cohen et al. 1977, Samet et al. 1986, Skillrud et al. 1986). In einer amerikanischen Studie wurden

daraufhin die Effekte von Zigarettenrauchen, COPD und AAT-Mangel in Bezug zum Risiko für die Ausbildung eines Bronchialkarzinoms untersucht. Im Ergebnis dieser Untersuchungen fanden sich bei den Trägern von AAT-Mangel-Allelen erhöhte Inzidenzen für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome). Die Personen mit AAT-Mangel-Allelen wiesen gegenüber den Nicht-Trägern ein 70 % höheres Risiko auf, einen Lungenkrebs zu entwickeln (Yang et al. 2008). Es wird deutlich, dass das AAT-Gen einen Einfluss auf die Ausbildung von Bronchialkarzinomen hat.

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine statistisch relevante Häufung von Bronchialkarzinomen bei den Patienten mit AAT-Mutationen (36,4 % mit Bronchialkarzinom) gegenüber den Patienten ohne genetische Veränderungen des AAT (34,0 % mit Bronchialkarzinom) festgestellt werden. Als mögliche Erklärung ist anzuführen, dass die COPD allein bereits mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms assoziiert ist (Punturieri et al. 2009). Daher stellt es sich sehr schwierig dar, bei COPD-Patienten mit einem Bronchialkarzinom die kausale Ursache für die Karzinomentwicklung im Bereich der Lunge eindeutig zu identifizieren.

5.5 Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Sieben Patienten mit COPD mussten aufgrund unvollständiger Datensätze aus der Studie ausgeschlossen werden. Als Ursache für diesen Ausschluss ist bei drei Patienten der Tod vor der Durchführung des AlphaKits[®] und bei vier Patienten die Ablehnung der genetischen Testung mittels des AlphaKits[®] aufzuführen.

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive Studie, in die überwiegend stationäre Patienten einbezogen wurden. Die geringe Anzahl der eingeschlossenen ambulanten Patienten kann darauf zurückgeführt werden, dass viele der ambulanten Patienten sich nach dem stationären Aufenthalt zur weiteren Behandlung in der pneumologischen Ambulanz vorstellten. Diese Patienten wurden jedoch als stationäre Patienten eingeordnet, da der Studieneinschluss bereits während des vorangegangenen stationären Aufenthaltes erfolgte.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass das Universitätsklinikum Jena ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit einem Einzugsbereich großer Teile Thüringens aber auch Sachsens und Sachsen-Anhalts ist. Daher muss davon ausgegangen werden, dass sich gerade auch

Patienten mit besonders schweren COPD-Erkrankungen im Universitätsklinikum Jena vorstellen. Aus diesem Grund lassen sich die erhobenen Daten nicht ohne weiteres auf die Gesamtheit der ambulanten und stationären COPD-Patienten in Thüringen übertragen.

Im Bereich der Anamnese und Familienanamnese finden sich ebenfalls Limitationen. Bei der Betrachtung dieser Resultate sollte bedacht werden, dass die Angaben nicht immer vollständig und zum Teil subjektiv gefärbt sind. Patienten, die beispielsweise an einer Demenz (n=3) oder einem frühkindlichen Hirnschaden (n=1) litten, waren teilweise nicht in der Lage alle anamnестischen Fragen adäquat zu beantworten. Vollständige Angaben zur Familienanamnese waren ebenfalls nicht bei allen Patienten möglich. Dies war einerseits durch Unwissenheit, andererseits aber auch durch besondere familiäre Situationen wie z. B. eine Adoption im frühen Kindesalter (n=1) begründet.

Zum Abschluss dieser Betrachtungen muss angeführt werden, dass eine Stichprobe von 105 Patienten relativ klein ist, um signifikante Aussagen über die Häufigkeit von Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen unter COPD-Patienten zu treffen. Die Ergebnisse sind daher als Orientierungswerte zu betrachten.

5.6 Ausblick

Die vorliegende Arbeit umfasst die Auswertung der ersten 105 Patienten der Screening-Untersuchung von COPD auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Funktionsbereich Pneumologie & Allergologie des Universitätsklinikums Jena. Derzeit wird das Screening durch Einschluss weiterer 200 Patienten nach denselben Kriterien und Untersuchungsmethoden weitergeführt um repräsentativere Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv zu erhalten.

Eine weiterführende Analyse der Beziehung des CrP-Wertes zur Konzentration des Alpha-1-Antitrypsins im Serum sollte ebenfalls erfolgen. Ziel dieser Betrachtungen ist die Definition eines Grenzwertes des CrP-Wertes oder eines Quotienten aus CrP und AAT, bei dessen überschreiten eine erneute AAT-Serumspiegelbestimmung indiziert ist, um Patienten mit einem möglichen AAT-Mangel aufgrund einer koexistenten Entzündung diagnostisch nicht zu übersehen.

6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass genetische Veränderungen des Alpha-1-Antitrypsins neben dem inhalativen Tabakkonsum eine wichtige Ursache der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung darstellen. Die Identifikation von zehn Patienten mit bisher völlig unbekannten AAT-Mutationen und die Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer AAT-Mutation bei einem weiteren Patienten bei insgesamt 105 COPD-Patienten, ist eine hohe, nicht zu vernachlässigende Anzahl. Die Ergebnisse der Screening-Untersuchung von COPD-Patienten auf AAT-Mangel belegen somit die Annahme, dass Alpha-1-Antitrypsin-Mutationen nach wie vor zu selten diagnostiziert werden.

In der Konsequenz dieser Ergebnisse ist es wichtig, dem AAT-Mangel im Rahmen der Ursachendiagnostik der COPD eine bedeutendere Rolle zukommen zu lassen. Es sollte das Ziel sein, jedem COPD-Patienten zeitnah zur Erstdiagnose eine Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegels zukommen zu lassen. Ist dieser Wert erniedrigt bzw. liegen andere Verdachtsmomente für einen genetisch bedingten AAT-Mangel vor, sollte die Indikation für eine weitere genetische Diagnostik großzügig gestellt werden. Zur Diagnosestellung steht in Deutschland der AlphaKit[®] zur Verfügung, welcher die genetische Analyse aus Trockenblut ermöglicht.

In der Beurteilung der Alpha-1-Antitrypsin-Serumwerte ist zu bedenken, dass Alpha-1-Antitrypsin ein Akute-Phase-Protein ist und daher im Rahmen von Infekten erhöht sein kann. Daher sollte in die Interpretation der AAT-Werte der aktuelle CrP-Wert des Patienten ebenfalls mit einbezogen werden um eine Verschleierung einer möglichen AAT-Mutation bei koexistierendem Infekt zu vermeiden. Ein direkter gerichteter Zusammenhang zwischen AAT- und CrP-Wert im Serum wurde bisher noch nicht im Rahmen einer Studie nachgewiesen.

Die beschriebene Diagnostik stellt einen wichtigen Schritt zur Verbesserung der Behandlung von den COPD-Patienten dar, deren Erkrankung sich auf der Grundlage eines genetisch bedingten Mangels an AAT entwickelt hat. Eine spezifische Therapie in Form der Substitution des Proteins Alpha-1-Antitrypsin ist nur möglich, wenn das Vorliegen des genetischen Defektes dem behandelnden Arzt überhaupt bekannt ist.

Des Weiteren kommt der Diagnostik von AAT-Mutationen auch eine große präventive Bedeutung zu. In Familien, in denen eine AAT-Mutation bekannt ist, sollte im Rahmen des

Familien screenings der genetische Defekt z. B. bei den Kindern von Mutationsträgern bereits frühzeitig entdeckt werden. Wird im Rahmen dieser Untersuchung bei einem Familienmitglied eine bisher nicht bekannte AAT-Mutation diagnostiziert, besteht die Möglichkeit der präventiven Meidung bzw. Reduktion von inhalativen Noxen (z. B. inhalativer Tabakkonsum, inhalative Schadstoffe am Arbeitsplatz) und bekannten Risikofaktoren (z. B. Prävention häufiger Atemwegsinfekte) sowie die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen. Über diesen Weg kann die Entwicklung einer COPD und eines Lungenemphysems bereits vor der klinischen Manifestation verhindert bzw. verzögert werden.

Im Allgemeinen wird allen Patienten mit der Diagnose einer AAT-Mutation präventives Verhalten empfohlen, um die Schäden an der Lunge möglichst gering zu halten und den Krankheitsverlauf zu verzögern. Dazu gehören die folgenden Maßnahmen:

- Nicht rauchen,
- Meidung von inhalativen Schadstoffen am Arbeitsplatz,
- Meidung von offenem Holzfeuer,
- Regelmäßig (Lungen-) Sport,
- Eiweiß- und vitaminreiche Ernährung und
- Vermeidung von häufigen Infekten der Atemwege.

Das vorliegende Screening unterstützt die Aussage, dass der AAT-Mangel eine der weiterhin zu selten diagnostizierten Ursachen für die COPD darstellt (Laurell und Eriksson 1963). Mit welchem Ausmaß der Risikofaktor AAT-Mutation die Entwicklung einer COPD bedingt, kann diese Studie hingegen nicht zeigen, da zehn der elf Patienten mit AAT-Mutationen zusätzlich einen chronischen Tabakkonsum als weiteren bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD aufwiesen.

7 Literaturverzeichnis

- Alderslade R, Allen SC, Apps MCP, Barnes G, Bellamy D, Boote G, Calverley PMA, Campbell IA, Connolly MJ, Edwards P, Holmes WF, Honeybourne D, Lowry RC, McGavin CR, MacIntyre D, MacNee W, Morgan MDL, Muers MF, Nicol F, Chairman: Pearson MG, Pounsford JC, Pride NB, Roberts CM, Rudolf M, Somerville M, Swinburn CR, Thurston JGB, Wedzicha JA, Williams JP. 1997. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax*, 52 Suppl 5:1-28.
- Andreas S, Batra A, Behr J, Berck H, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, Herth F, Meierjürgen R, Mühlig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schultz K, Sitter H, Worth H. 2008. Tabakentwöhnung bei COPD - S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 62 (05):255-272.
- Antes G, Heininger U, Hengel H, Vorsitz: Hofmann F, Hülße C, Jilg W, von Kries R, Leidel J, Lindlbauer-Eisenach U, Mertens T, Nahnhauser A, Oppermann H, Röllinghoff M, von Sonnenburg F, Wahle K, Zepp F. 2009. Mitteilung der ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Hinweise und Erläuterungen zu den Empfehlungen der STIKO vom Juli 2009. *Epidemiologisches Bulletin des RKI*, 33:339-346.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. 2005. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 142 (4):233-239.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. 2001. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 17 (5):982-994.
- ATS. 1995. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (5 Pt 2):77-121.
- ATS/ERS. 2003. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (7):818-900.
- Auerbach R, Baughman R, Boyars M, Braun S, Buist AS, Chairman: Campbell SC, Chick T, Cohen B, Colice G, Friedmann M, Gilman M, Gorin A, Gross N, Jenkinson S, Levine B, Libert R, Liu J, Marmorstein B, Mestas G, O'Connor R, Ramsdell J, Rowlands J, Serby CW, Wanner A, Weiss S. 1997. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest*, 112 (6):1514-1521.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. 2003. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (5):787-797.
- Bals R, Koczulla R, Kotke V, Andress J, Blackert K, Vogelmeier C. 2007. Identification of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency by a targeted screening program. *Respir Med*, 101 (8):1708-1714.
- Bang KM, Gergen PJ, Kramer R, Cohen B. 1993. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest*, 103:536-540.
- Bargon J, Muller U, Buhl R. 2004. COPD, eine Systemerkrankung - ernährungstherapeutische Ansätze. *Med Klin (Munich)*, 99 (12):719-726.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*, 22 (4):672-688.
- Becker HD, Hein H, Kabitz HJ, Matthys H, Sorichter S, Windisch W, Würtemberger G. 2008. Diagnostik. In: Matthys H, Seeger W, Hrsg. *Klinische Pneumologie*. Vierte Aufl. 29-113.

- Behera D, Jindal SK. 1991. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest*, 100:385-388.
- Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. 1994. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med*, 149 (4 Pt1):925-929.
- Beske F, Katalinic A, Peters E, Pritzkeleit R. 2009. Morbiditätsprognose 2050. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein. Schriftenreihe Fritz Beske Institut für Gesundheits-System-Forschung Band 114.
- Biedermann A, Köhnlein T. 2006. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl*, 103 (26):1828-1832.
- Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. 2006. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha-1 antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*, 27 (1):77-84.
- Bone R, Boyars M, Braun SR, Buist AS, Campbell S, Chick T, Cohen BM, Conway W, Cugell DW, DeGraff A, Friedmann M, George RB, Gershwin E, Kram JA, Lakshminarayan S, Levin DC, Levine B, Chairman: Petty TL, Rennard S, Repsher L, Sahn SA, Sandhaus R, Serby CW, Simon RA, Tashkin D. 1994. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*, 105 (5):1411-1419.
- Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, Harvey A, Hughes T, Lincoln M, Mikelsons C, Potter C, Pryor J, Rimington L, Sinfield F, Thompson C, Vaughn P, White J. 2009. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*, 64 Suppl 1:1-51.
- Brantly M. 1996. Laboratory diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency. In: Crystal RG, Hrsg. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Erste Aufl. New York: Marcel Dekker, 211-226.
- Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. 1988a. Molecular basis of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Med*, 84 (6A):13-31.
- Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. 1988b. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis*, 138 (2):327-336.
- Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF, Hubbard RC, Fells GA, Crystal RG. 1991. Use of a highly purified alpha-1 antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient alpha-1 antitrypsin phenotypes. *Chest*, 100 (3):703-708.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. 2000. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 320 (7245):1297-1303.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C. 2003a. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*, 361 (9356):449-456.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. 2003b. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 22 (6):912-919.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. 2007. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 356 (8):775-789.
- Campbell M, Eliraz A, Johansson G, Tornling G, Nihlen U, Bengtsson T, Rabe KF. 2005. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 99:1511-1520.

- Carrell RW, Jeppsson JO, Laurell CB, Brennan SO, Owen MC, Vaughan L, Boswell DR. 1982. Structure and variation of human alpha-1 antitrypsin. *Nature*, 298 (5872):329-334.
- Chapman KR, Parr D. 2010. Neue diagnostische und therapeutische Ansätze In: Bals R, Köhnlein T, Hrsg. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. Erste Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 70-79.
- Chen JC, Mannino MD. 1995. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opin Pulmon Med*, 5:93-99.
- Cohen BH, Diamond EL, Graves CG, Kreiss P, Levy DA, Menkes HA, Permutt S, Quaskey S, Tockman MS. 1977. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2:523-526.
- Cox DW. 1995. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Hrsg. The molecular and metabolic basis of inherited disease. Siebte Aufl. New York: McGraw-Hill.
- Cox DW, Hoepfner VH, Levison H. 1976. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the alpha-1 antitrypsin heterozygote controversy. *Am Rev Respir Dis*, 113 (5):601-606.
- Crystal RG. 1990. Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease. Genetic basis and strategies for therapy. *J Clin Invest*, 85 (5):1343-1352.
- Davies L, Angus RM, Calverley PM. 1999. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 354 (9177):456-460.
- de Serres FJ. 2002. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*, 122 (12426287):1818-1829.
- de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. 2007. PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis*, 67 (4):184-208.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. 1994. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 150 (1):11-16.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. 2009. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 374 (9696):1171-1178.
- Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. 1997. Progress of emphysema in severe alpha-1 antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol*, 38 (5):826-832.
- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. 2009. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*, 33 (6):1345-1353.
- Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. 1999. A randomized clinical trial of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (5 Pt 1):1468-1472.
- Dykes DD, Miller SA, Polesky HF. 1984. Distribution of alpha-1 antitrypsin variants in a US white population. *Hum Hered*, 34:308-310.
- Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. 2005. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health*, 4 (1):7.

- Eisner MD, Balmes J, Yelin EH, Katz PP, Hammond SK, Benowitz N, Blanc PD. 2006. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD health outcomes. *BMC Pulm Med*, 6:12-12.
- Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. 2002. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*, 106:2555-2560.
- Eriksson S, Carlson J, Velez R. 1986. Risk of cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1 antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*, 314 (12):736-739.
- Evald T, Dirksen A, Keittelmann S, Viskum K, Kok-Jensen A. 1990. Decline in pulmonary function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lung*, 168 Suppl:579-585.
- Fagerhol MK, Cox DW. 1981. The Pi polymorphism: genetic, biochemical, and clinical aspects of human alpha-1 antitrypsin. *Adv Hum Genet*, 11:1-62.
- Fairbanks KD, Tavill AS. 2008. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol*, 103:2136-2141.
- Ferlinz R. 1992. Diagnostik in der Pneumologie. Zweite Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
- Ferlinz R. 1994. Pneumologie in Praxis und Klinik. Erste Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
- Ferrarotti I, Baccheschi J, Zorzetto M, Tinelli C, Corda L, Balbi B, Campo I, Pozzi E, Faa G, Coni P, Massi G, Stella G, Luisetti M. 2005. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Med Genet*, 42 (3):282-287.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. 2005. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 18 (2): CD000998.
- Fletcher DCMea. 1959. Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A REPORT OF THE CONCLUSIONS OF A CIBA GUEST SYMPOSIUM. *Thorax*, 14:286-299.
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. 1976. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 294:1071-1075.
- Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. 1981. Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest*, 68 (4):889-898.
- Gan WQ, Man SFP, Sin DD. 2005. Effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Pulm Med*, 5:3-3.
- Gelb AF, Zamel N, Hogg JC, Muller NL, Schein MJ. 1998. Pseudophysiologic emphysema resulting from severe small-airways disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:815-819.
- Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. 1995. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (2):653-657.
- Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. 2002. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*, 57 (11):967-972.
- Gould GA, Redpath AT, Ryan M, Warren PM, Best JJ, Flenley DC, MacNee W. 1991. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J*, 4 (2):141-146.
- Griese M, Latzin P, Kappler M, Weckerle K, Heinzlmaier T, Bernhardt T, Hartl D. 2007. Alpha1-Antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*, 29:240-250.

- Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, Spurzem JR, Rennard SI. 1992. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology*, 183:457-463.
- Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. 1998. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health*, 52 (2):120-125.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P, Carr J. 2004. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*, 189 (3):440-449.
- Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. 1996. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*, 313:711-715.
- Holt PG. 1987. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, 42:241-249.
- Hood JM, Koep LJ, Peters RL, Schröter GP, Weil R, Redeker AG, Starzl TE. 1980. Liver transplantation for advanced liver disease with alpha-1 antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*, 302:272-275.
- Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. 1988. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *JAMA*, 260 (9):1259-1264.
- Hubbard RC, McElvaney NG, Sellers SE, Healy JT, Czerski DB, Crystal RG. 1989. Recombinant DNA-produced alpha 1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract antineutrophil elastase defenses in individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Clin Invest*, 84 (4):1349-1354.
- Hughes JM, Pride NB. 2001. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J*, 17 (2):168-174.
- Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, Perera WR, Wedzicha JA. 2005. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*, 26 (5):846-852.
- Hutchison DC. 1988. Natural history of alpha-1-protease inhibitor deficiency. *Am J Med*, 84 (6A):3-12.
- Hutchison DC. 1998. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med*, 92 (3):367-377.
- Irvine C, Neild V, Stephens C, Black M. 1990. Alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis. *J R Soc Med*, 83 (11):743-744.
- Kamboh DW. 1985. Biochemical and genetic aspects of human serum alpha-1 proteinase inhibitor protein. *Dis Markers*, 3:135.
- Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. 1996. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 153 (2):530-534.
- Kirsten DK, Wegner RE, Jörres RA, Magnussen H. 1993. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 104 (4):1101-1107.
- Köhler D, Criée CP, Raschke F. 1996. Leitlinien zur häuslichen Sauerstoff- und Heimbeatmungstherapie. *Pneumologie*, 50:927-931.
- Kohlhäufl M, Rock C, Pfeifer KJ, Häußinger K. 2001. Nichtinvasive Emphysemdiagnostik: Eine Standortbestimmung. *Pneumologie*, 55 (06):268-278.
- Köhnlein T, Rifai K. 2010. Alpha-1-Antitrypsinmangel. *Der Internist*, 51 Suppl 1:269-276.
- Köhnlein T, Janciauskiene S, Welte T. 2010. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Respir Dis*, 4 (20660539):279-287.

- Konietzko N. 2001. Substitutionstherapie bei Alpha-1-Proteaseninhibitor-Mangel. *Pneumologie*, 55 (01):1-3.
- Kropp J, Wencker M, Hotze A, Banik N, Hübner GE, Wunderlich G, Ulbrich E, Konietzko N, Biersack HJ. 2001. Inhalation of alpha1-protease inhibitor: toward a new therapeutic concept of alpha-1 protease inhibitor deficiency? *J Nucl Med*, 42 (5):744-751.
- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. 1996. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 348 (9035):1115-1119.
- Larsson C. 1978. Natural history and life expectancy in severe alpha-1 antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*, 204 (5):345-351.
- Laurell C, Eriksson S. 1963. The electrophoretic α_1 -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 15:132-140.
- Lewis M, Kallenbach J, Zaltzman M, Levy H, Lurie D, Baynes R, King P, Meyers A. 1985. Severe deficiency of alpha 1-antitrypsin associated with cutaneous vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, and colitis. *Am J Med*, 79 (4):489-494.
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. 1986. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*, 89 (3):370-373.
- Magnussen H, Kirsten AM, Köhler D, Morr H, Sitter H, Worth H. 2008. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Guidelines for Long-Term Oxygen Therapy, 62 (12):748-756.
- Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, Oakley DJ, Foreman RC, Calvin J, Wight DG, Lomas DA. 1999. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha-1 antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest*, 103 (10194472):999-1006.
- Mannino DM, Ford ES, Redd SC. 2003. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*, 114 (9):758-762.
- Matthys H, Seeger W. 2002. *Klinische Pneumologie*. Dritte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- McLean A, Warren PM, Gilleooly M, MacNee W, Lamb D. 1992. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*, 47 (3):144-149.
- Meyer FJ, Wencker M, Teschler H, Steveling H, Sennekamp J, Costabel U, Konietzko N. 1998. Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *Eur Respir J*, 12 (4):996-997.
- Miller F, Kuschner M. 1969. Alpha1-antitrypsin deficiency, emphysema, necrotizing angiitis and glomerulonephritis. *Am J Med*, 46 (4):615-623.
- Mittman C, Lieberman J, Rumsfeld J. 1974. Prevalence of abnormal protease inhibitor phenotypes in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*, 109 (2):295-296.
- Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. 2003. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*, 58 (7):585-588.
- Morgan WJ. 1998. Maternal smoking and infant lung function: further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:689-690.
- Morgan WKG, Reger RB. 1991. Chronic airflow limitation and occupation. In: Cherniack NS, Hrsg. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Erste Aufl. Philadelphia: Saunders.
- Morrison D, Rahman I, Lannan S, MacNee W. 1999. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (2):473-479.
- Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. 1994. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 331 (12):778-784.

- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. 1999. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 340 (25):1941-1947.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. 1980. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*, 93 (3):391-398.
- Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. 2001. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 358 (9298):2020-2025.
- O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. 1997. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med*, 155 (3):852-857.
- Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K, et al. 1961. Bronchitis, an international symposium. Assen, Netherlands: Royal van Gorcum:43-59.
- Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E. 2005. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 19 (4):487-490.
- Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. 2007. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 176:1215-1221.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. 2001. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (5):1256-1276.
- Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, von Planta TA, Ward P. 2001. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc*, 49 (8):1025-1031.
- Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. 2009. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst*, 101 (19):1554-1559.
- Raisz LG. 1988. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med*, 318:818-828.
- Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti CM, Duane PG, Kuskowski M, Joseph AM, Niewoehner DE. 2000. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (1):174-178.
- Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Celli BR, Emery CF, Hodgkin JE, Mahler DA, Make B, Skolnick J. 1997. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest*, 112 (5):1363-1396.
- Samet JM, Humble CG, Pathak DR. 1986. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis*, 134:466-470.
- Sanders C. 1991. The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am*, 29:1019-1030.
- Sanders C, Nath PH, Bailey WC. 1988. Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest Radiol*, 23:262-266.

- Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, Pellegrino MA, Reggiani C. 1997. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J*, 10:2853-2860.
- Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. 2009. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax*, 64 (7):567-572.
- Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, Konietzko N, Becker M, Fallise JP, Lorenz J, Ferlinz R. 1988. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med*, 84 (6A):63-69.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. 1998. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 157 (6 Pt 1):1791-1797.
- Scholten-Peeters GGM, Bekkering GE, Verhagen AP, van Der Windt DAWM, Lanser K, Hendriks EJM, Oostendorp RAB. 2002. Clinical practice guideline for the physiotherapy of patients with whiplash-associated disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*, 27:412-422.
- Schönhofer B, Suchi S, Haidl P, Köhler D. 2001. Eine "Epidemiologie" zum Stellenwert von oral appliziertem Morphin als Therapieform des schwergradigen Lungenemphysems vom Pink-Puffer-Typ. *Medizinische Klinik*, 96 (6):325-330.
- Schroth S, Koczulla R, Herr C, Greulich T, Walthers EM, Vogelmeier C, Bals R. 2009. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Diagnose und Therapie der pulmonalen Erkrankung. *Pneumologie*, 63 (6):335-345.
- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Trevisan M. 2000. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*, 118:656-664.
- Seersholm N, Kok-Jensen A. 1998. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax*, 53 (4):265-268.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. 1994. Survival of patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*, 49 (7):695-698.
- Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. 1997. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*, 10 (10):2260-2263.
- Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Freier EF. 1969. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med*, 73 (6):934-939.
- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. 1990. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis*, 142 (5):1009-1014.
- Sin DD, Man SFP. 2003. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 107 (11):1514-1519.
- Sitkauskienė B, Serapinas D, Blanco I, Fernandez-Bustillo E, Janciauskienė S, Sakalauskas R. 2008. Screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respir Med*, 102 (11):1654-1658.
- Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. 1986. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med*, 105:503-507.

- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. 1985. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Respir Dis*, 132:182-185.
- Song S, Embury J, Laipis PJ, Berns KI, Crawford JM, Flotte TR. 2001. Stable therapeutic serum levels of human alpha-1 antitrypsin (AAT) after portal vein injection of recombinant adeno-associated virus (rAAV) vectors. *Gene Ther*, 8:1299-1306.
- Sorichter S, Vogel M. 2008. *Lungenfunktion Kompakt*. Friesoythe: IA-Verlag.
- Spencer LT, Humphries JE, Brantly ML. 2005. Antibody response to aerosolized transgenic human alpha-1 antitrypsin. *N Engl J Med*, 352:2030-2031.
- Steier J, Petro W. 2002. Physikalische Therapie bei COPD - Evidence based medicine? *Pneumologie*, 56:388-396.
- Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. 1997. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax*, 52:895-899.
- Stein PE, Carrell RW. 1995. What do dysfunctional serpins tell us about molecular mobility and disease? *Nat Struct Biol*, 2 (2):96-9113.
- Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. 2002. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1 antitrypsin, Respitin. *Chest*, 122 (1):66-74.
- Stoller JK, Snider GL, Brantly ML, Fallat RJ, Stockley RA, Turino GM, Konietzko N, Dirksen A, Eden E, Luisetti M, Stolk J, Strange C. 2005. American Thoracic Society/European Respiratory Society: Standards in Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. *Pneumologie*, 59 (1):36-68.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. 2009. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J*, 34 (3):634-640.
- Strotmann J. 2007. Rechtsherzerkrankungen. In: Bartel T, Müller S, Hrsg. *Echokardiographie: Lehrbuch und Atlas*. Erste Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 311-330.
- Stuart-Harris C, Bishop JM, Clark TJH, Dornhorst AC, Cotes JE, Flenley DC, Howard P, Oldham PD. 1981. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*, 1 (8222):681-686.
- Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. 1998. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J*, 12:1366-1370.
- Sveger T. 1976. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*, 294 (24):1316-1321.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. 2003. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 21 (1):74-81.
- Takeyama K, Dabbagh K, Jeong Shim J, Dao-Pick T, Ueki IF, Nadel JA. 2000. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol*, 164 (3):1546-1552.
- Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. 2008a. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 31 (4):742-750.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. 2008b. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 359 (15):1543-1554.
- Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. 1985. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 131 (5):747-751.

- The Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. 1998. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*, 158 (1):49-59.
- Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. 1996. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (2 Pt 1):407-412.
- Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. 1983. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*, 77 (1):14-27.
- Todisco T, De Benedictis FM, Iannacci L, Baglioni S, Eslami A, Todisco E, Dottorini M. 1993. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*, 152:55-58.
- Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, Katz PP, Blanc PD. 2003. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 22 (3):462-469.
- Tuder RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Salvemini D, Voelkel NF, Flores SC. 2003. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 29 (1):88-97.
- Tutic M, Bloch KE, Lardinois D, Brack T, Russi EW, Weder W. 2004. Long-term results after lung volume reduction surgery in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 128 (3):408-413.
- Ulmer WT. 2004. *Lungenfunktions-Manual: Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie*. Zweite Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
- Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer T. 2001. *Die Lungenfunktion: Methodik und klinische Anwendung*. Sechste Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
- van Furth R, Kramps JA, van der Putten AB, Krom RA, Gips CH. 1986. Change in alpha-1 antitrypsin phenotype after orthotopic liver transplant. *Clin Exp Immunol*, 66:669-672.
- van Steenberg W. 1993. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an overview. *Acta Clin Belg*, 48:171-189.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJG. 2002. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*, 19:209-216.
- Vogelmeier C, Hamacher J, Steveling H, Steinkamp G. 2009. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Update. Ergebnisse eines wissenschaftlichen Symposiums beim Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie am 16. April 2009. *Pneumologie*, 63 (12):718-725.
- Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 61 (05):e1-e40.
- Wagena EJ, Zeegers MPA, van Schayck CP, Wouters EFM. 2003. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf*, 26 (6):381-403.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. 1985. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 131 (4):493-498.
- Wencker M. 1999. Was ist gesichert in der Substitutionstherapie mit humanem Alpha-1-Proteaseninhibitor? *Medizinische Klinik, Urban & Vogel, München* 94 (3):137-139.

- Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. 1998. Long-term treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1 antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J*, 11 (2):428-433.
- Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. 2002. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J*, 20 (2):319-324.
- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG. 1987. Replacement therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*, 316 (17):1055-1062.
- WHO. 1961. Report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *WHO Techn Rep Ser* 213:14-19.
- WHO. 1997. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*, 75 (5):397-415.
- Wichert P. 1992. Lungen- und Atemwegserkrankungen. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD, Hrsg. *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Dritte Aufl. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 230-324.
- Wittes J, Wu MC. 1996. Natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. In: Crystal RG, Hrsg. *Alpha-1 antitrypsin deficiency*. Aufl. New York: Dekker, 281-291.
- Worth H, Buhl R, Cegla U, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Meister R, Nowak D, Petro W, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R. 2002. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 56 (11):704-738.
- Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry M-C, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. 2008. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*, 168:1097-1103.
- Zhang G, Song YK, Liu D. 2000. Long-term expression of human alpha-1 antitrypsin gene in mouse liver achieved by intravenous administration of plasmid DNA using a hydrodynamics-based procedure. *Gene Ther*, 7:1344-1349.

8 Anhang

8.1 Untersuchungsbogen für das Screening von COPD-Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Screening von COPD - Patienten auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	
1. Laufende Patientennummer des Studienzentrums	<input type="text"/>
2. Patienteninitialien	<input type="text"/>
3. Untersuchungsdatum	<input type="text"/>
4. Geschlecht des Patienten	
0 männlich	<input type="checkbox"/>
1 weiblich	<input type="checkbox"/>
5. Geburtsdatum des Patienten	<input type="text"/>
6. Patient ambulant oder stationär	
0 ambulant	<input type="checkbox"/>
1 stationär	<input type="checkbox"/>
Anamnese und Risikofaktoren des Patienten	
7. Ist der Patient Raucher?	
0 Raucher	<input type="checkbox"/>
1 Ex-Raucher	<input type="checkbox"/>
2 Nie-Raucher	<input type="checkbox"/>
8. Wenn der Patient Raucher / Ex-Raucher ist, dann Anzahl der Packungsjahre	<input type="text"/>
9. Ist/War der Patient beruflicher Staubbelastung ausgesetzt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
10. Wenn Patient beruflicher Staubbelastung ausgesetzt war, dann welcher?	<input type="text"/>
11. Atopie/Allergie?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
12. Wenn Atopie/Allergie, dann welche?	<input type="text"/>
13. Hautveränderungen (Panniculitis)?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
14. Lebererkrankung (Zirrhose, frühkindlicher Ikterus)?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
15. Wenn Lebererkrankung, dann welche?	<input type="text"/>
16. Fieber über 38,0 Grad C?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
17. Ruhedyspnoe?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>
18. Belastungsdyspnoe?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	<input type="checkbox"/>

19. Anfallsweise Atemnot?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
20. Derzeit Husten?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
21. Hat der Patient derzeit Auswurf?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja → Farbe _____	<input type="checkbox"/>
22. Seit wie viel Jahren Symptome?	<input type="checkbox"/>
23. Sauerstofflangzeittherapie?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
24. Wenn Patient eine Langzeitsauerstofftherapie bekommt, dann seit wie vielen Jahren?	<input type="checkbox"/>
Familienanamnese	
25. Ist bei Eltern, Geschwistem, Großeltern, Kindern ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel bekannt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
26. Sind bei Eltern, Geschwistem, Großeltern, Kindern andere Lungenerkrankungen bekannt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
Wenn ja, welche? _____	
27. Sind bei Eltern, Geschwistem, Großeltern, Kindern Atopien/Allergien bekannt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
Wenn ja, welche? _____	
28. Sind bei Eltern, Geschwistem, Großeltern, Kindern Lebererkrankungen bekannt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
Wenn ja, welche? _____	
29. Sind bei Eltern, Geschwistem, Großeltern, Kindern Hautveränderungen (Panniculitis) bekannt?	
0 nein	<input type="checkbox"/>
1 ja	
Wenn ja, welche? _____	

Körperliche Untersuchung

30. Klopfschall

- 0 sonor
1 hypersonor
2 gedämpft

☐

31. Atmen

- 0 vesikulär
1 bronchial

☐

32. Nebengeräusche

- 0 keine
1 trocken
2 feucht

☐

33. Uhrglasnägel

- 0 nein
1 ja

☐

34. Trommelschlegelfinger

- 0 nein
1 ja

☐**Bodyplethysmographie**

35. FEV1 _____ l

36. _____ % vom Soll

37. VC _____ l

38. _____ % vom Soll

39. FEV1 in % VC IN _____

40. Totale Lungenkapazität _____ l

41. _____ % vom Soll

42. Residualvolumen _____ l

43. _____ % vom Soll

44. Resistance tot. _____ kPa*s/l

45. _____ % vom Soll

Nach Inhalation mit Salbuhexal DA

46. FEV1 _____ l

47. _____ % vom Ausgangswert

48. Resistance tot. _____ kPa*s/l

49. _____ % vom Ausgangswert

50. Reversibilität (pos. Bronchospasmodolysetest)

- 0 keine Reversibilität
1 partielle Reversibilität (FEV1 % vom Ausgangswert >115%,
bzw. Δ FEV > 200 ml)
2 komplette Reversibilität (FEV1 % vom Ausgangswert >115%, bzw. Δ FEV > 200 ml
+ Resistance < 50 % vom Ausgangswert)

☐**Diffusionsuntersuchung (Single-Breath-Methode)**51. TLCO_C/VA _____ mmol/min/kPa/lVA _____ % vom Soll
52. _____ % vom Soll**Arterielle Blutgansanalyse**

In Ruhe

53. pH _____

54. PaO₂ _____ mmHg

55. Norm _____

56. PaCO₂ _____ mmHg

Nachkörperlicher Belastung (6 Minuten Gehstest)

57. pH _____

58. PaO₂ _____ mmHg

59. Norm _____

60. PaCO₂ _____ mmHg

61. Liegt eine respiratorische Insuffizienz vor?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	resp. Partialinsuffizienz	
2	resp. Globalinsuffizienz	
Lungenfunktionsdiagnostik		
62. FEV1-Verlust von über 100 ml pro Jahr?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	ja	
63. Wenn FEV1-Verlust von über 100 ml pro Jahr, dann wie viel ml?		<input type="checkbox"/>
Echokardiographie		
64. Liegt in der Echokardiographie eine Rechtsherzbelastung vor?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	ja	
65. Pulmonalarteriendruck _____ mmHg + ZVD		
Weitere Untersuchungen		
66. Liegt im R6-Thorax ein Emphysem vor?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	basales Emphysem	
2	Emphysem	
67. Liegt im CT ein Emphysem vor?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	basales Emphysem	
2	Emphysem	
Diagnosen		
68. COPD Schweregrad:		
1	- FEV1 \geq 80% Soll, FEV1/VK $<$ 70% - mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)	<input type="checkbox"/>
2	- 50% Soll \leq FEV1 $<$ 80% Soll, FEV1/VC $<$ 70% - mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)	
3	- 30% Soll $<$ FEV1 $<$ 50% Soll, FEV1/VC $<$ 70% - mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)	
4	- FEV1 \leq 30% Soll, FEV1/VK $<$ 70% oder - FEV1 $<$ 50% Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz	
69. Emphysem		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	ja	
Ein Emphysem liegt vor wenn: - TLC _{OC} /VA $<$ 80% Soll		
70. Sind im CT Bronchiektasien zu erkennen?		
0	nein	<input type="checkbox"/>
1	ja	
71. Weitere Diagnosen		
-		
-		
-		
-		

Derzeitige Medikamente

72. Nimmt der Patient inhalative Glucocorticoide?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

73. Nimmt der Patient orale Glucocorticoide?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

74. Nimmt der Patient kurzwirksame β_2 -Mimetika?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

75. Nimmt der Patient langwirksame β_2 -Mimetika?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

76. Nimmt der Patient Tiotropium (Parasympathikolytikum)?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

77. Nimmt der Patient langwirksame β_2 -Mimetika und inhalatives Glukokortikoid als Kombipräparat?

0 nein

1 ja

☐

→ Name und Dosierung _____

78. Weitere Medikamente

Name	Dosierung

Seite 5

<p>79. Untersuchungsdatum <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> </p> <p>80. Ambulant oder stationär 0 ambulant <input type="checkbox"/> 1 stationär <input type="checkbox"/></p> <p>81. Fieber über 38 Grad C 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>82. Belastungsdyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>83. Ruhedyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>84. Anfallsweise Atemnot 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>85. Derzeit Husten 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>86. Derzeit Auswurf 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> → Farbe _____</p> <p>87. Infekt 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>88. CrP-Wert in mg/l (Zentrallabor) <input type="text"/></p> <p>89. Alpha-1-Antitrypsin- Wertes in g/l (Forschungslabor) <input type="text"/></p> <p>Wenn Alpha-1-Antitrypsin-Wert < 2 g/l, dann AlphaKit®</p> <p>90. AlphaKit® aus Marburg? 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>91. Wenn AlphaKit® durchgeführt wurde, dann Phänotyp-Angabe</p> <p>0 MM 1 MZ 2 SS 3 SZ 4 ZZ <input type="checkbox"/> 5 MS</p>	<p>79. Untersuchungsdatum <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> </p> <p>80. Ambulant oder stationär 0 ambulant <input type="checkbox"/> 1 stationär <input type="checkbox"/></p> <p>81. Fieber über 38 Grad C 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>82. Belastungsdyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>83. Ruhedyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>84. Anfallsweise Atemnot 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>85. Derzeit Husten 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>86. Derzeit Auswurf 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> → Farbe _____</p> <p>87. Infekt 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>88. CrP-Wert in mg/l (Zentrallabor) <input type="text"/></p> <p>89. Alpha-1-Antitrypsin- Wertes in g/l (Forschungslabor) <input type="text"/></p> <p>Wenn Alpha-1-Antitrypsin-Wert < 2 g/l, dann AlphaKit®</p> <p>90. AlphaKit® aus Marburg? 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>91. Wenn AlphaKit® durchgeführt wurde, dann Phänotyp-Angabe</p> <p>0 MM 1 MZ 2 SS 3 SZ 4 ZZ <input type="checkbox"/> 5 MS</p>	<p>79. Untersuchungsdatum <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> </p> <p>80. Ambulant oder stationär 0 ambulant <input type="checkbox"/> 1 stationär <input type="checkbox"/></p> <p>81. Fieber über 38 Grad C 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>82. Belastungsdyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>83. Ruhedyspnoe 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>84. Anfallsweise Atemnot 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>85. Derzeit Husten 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>86. Derzeit Auswurf 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> → Farbe _____</p> <p>87. Infekt 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>88. CrP-Wert in mg/l (Zentrallabor) <input type="text"/></p> <p>89. Alpha-1-Antitrypsin- Wertes in g/l (Forschungslabor) <input type="text"/></p> <p>Wenn Alpha-1-Antitrypsin-Wert < 2 g/l, dann AlphaKit®</p> <p>90. AlphaKit® aus Marburg? 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/></p> <p>91. Wenn AlphaKit® durchgeführt wurde, dann Phänotyp-Angabe</p> <p>0 MM 1 MZ 2 SS 3 SZ 4 ZZ <input type="checkbox"/> 5 MS</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Dr. C. Kroegel, Leiter des Funktionsbereiches Pneumologie & Allergologie der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die freundliche Überlassung des Themas und zahlreiche Anregungen im Rahmen der Datenauswertung.

Frau PD Dr. med. A. Reißig, Oberärztin der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die engagierte Betreuung während des gesamten Zeitraumes der Anfertigung dieser Arbeit. Ich danke für die Einführung in die Thematik, die intensive Unterstützung während der Datenerhebung, die kritische Durchsicht meines Skriptes sowie zahlreiche Anregungen.

Herrn Dr. M. Förster und Frau I. Schlenker des Forschungslabors des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Durchführung der Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegel-Bestimmungen.

Den Ärzten, dem Pflegepersonal und den Studenten im praktischen Jahr der Station 440 und dem gesamten Team der pneumologischen Ambulanz und Funktionsabteilung für die tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Dipl.-Math. A. Brandstädt des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinem Freund L. Schlicht für die Einführung in SPSS, die wiederholte Durchsicht meines Skriptes und die moralische Unterstützung zu jedem Zeitpunkt der Anfertigung der Arbeit.

Meinen Eltern, die mir all das ermöglicht haben und in jeder Lebenslage an meiner Seite standen.

8.3 Lebenslauf von Therese Nowak

Persönliche Daten

geboren: 13.10.1987 in Weimar
Familienstand: ledig

Schulbildung

1994 - 1998 Grundschole Harry-Graf-Kessler in Weimar
1998 - 2002 Friedrich-Schiller-Gymnasium in Weimar
2002 - 2006 Carl-Zeiss-Gymnasium in Jena,
mathematisch-naturwissenschaftlich-technische Spezialklasse,
Abschluss: Abitur

Studium

Seit 2006 Studium der Humanmedizin
an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

09/2008 1. Staatsexamen

03/2009 Famulatur, berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus
Tübingen (Hand-, Plastische-, Rekonstruktions- und
Verbrennungschirurgie)

09/2009 Famulatur, Universitätsklinikum Jena
(Pneumologie & Allergologie)

03/2010 Famulatur, Klinikum St. Elisabeth Straubing (Gynäkologie und
Geburtshilfe)

09/2010 Famulatur, Tribhuvan University Teaching Hospital
Kathmandu/Nepal (Allgemeinchirurgie)

8.4 Zur Veröffentlichung eingereichter Artikel

Prävalenz des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Therese Nowak¹, Martin Förster¹, Claus Kroegel, Prof. Dr. Dr. ¹, Angelika Reißig, PD Dr. med.¹

¹ Pneumologie & Allergologie, Klinik Innere Medizin I, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Erlanger Allee 101, D-07747 Jena

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Prävalenz des Alpha-1-Antitrypsin (AAT)-Mangels ist nicht bekannt. Ziel der Studie war die Identifikation einer bisher nicht diagnostizierten AAT-Mutation bei Patienten (Pat.) mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Methoden: Im Zeitraum von Juli 2009 bis Februar 2010 wurden alle Pat. mit einer gesicherten COPD in das Screening mit einbezogen. Es erfolgte die Bestimmung der AAT-Konzentration im Serum sowie eine Messung des C-reaktiven Proteins (CrP). Bei einem AAT-Serumspiegel < 2 g/l erfolgte eine erweiterte genetische Diagnostik mittels AlphaKit[®].

Ergebnisse: 105 Pat. mit COPD wurden in das Screening eingeschlossen (medianes Alter: 68 Jahre, Spannweite: 37-89 Jahre). Elf Pat. (10,5 %) mit einer AAT-Mutation wurden identifiziert. Darunter fand sich ein schwerer AAT-Mangel vom PiZZ-Phänotyp, 4 Pat. mit PiMZ-Phänotyp sowie 6 Pat. mit PiMS-Phänotyp.

Schlussfolgerung: Der AAT-Mangel ist immer noch unterdiagnostiziert und sollte bei COPD-Patienten frühzeitig in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

8.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:
Herr Professor Dr. Dr. C. Kroegel, Frau Privatdozentin Dr. med. A. Reißig,
- dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

(Therese Nowak)